ESCULAP

GR. TEODOROVICI A. IVAN

ORIENTĂRI ÎN EPIDEMIOLOGIA CONTEMPORANĂ

30

JUNIMEA • 1981

GR. TEODOROVICI A. IVAN

ORIENTĂRI ÎN EPIDEMIOLOGIA CONTEMPORANĂ

Doamnei Dr Viorica Dobre,
cu cele mai bune sentimente
Gr. Teodorovici

Iași, martie 1981

Scanned with OKEN Scanner

GR. TEODOROVICI A. IVAN

ORIENTĂRI ÎN EPIDEMIOLOGIA CONTEMPORANĂ

— 30

EDITURA JUNIMEA

IAȘI ● 1981

Scanned with OKEN Scanner

CUVÎNT ÎNAINTE

Volumul de față, pentru a cărui realizare autorii țin să mulțumească în mod deosebit Editurii „Junimea", ce a dovedit largă înțelegere și receptivitate, cuprinde imagini epidemiologice actuale ale unor boli infecțioase și neinfecțioase, cu deosebit răsunet asupra sănătății populației.

Sînt prezentate, de asemenea, progresele realizate și perspectivele controlului acestora, pe plan mondial și în țara noastră, subliniindu-se că într-o lume în continuă mișcare, al cărei ritm impetuos de dezvoltare se face din ce în ce mai resimțit pe toate paralelele globului, programele de ocrotire a sănătății populației trebuie să fie restructurate și adaptate modificărilor de etapă ale spectrului patologiei infecțioase și neinfecțioase.

În anii care vor urma, depășind frontierele acestui secol, acțiunile preventive în domeniul patologiei de masă vor constitui, din ce în ce mai mult, preocupări de bază ale medicinei.

Autorii

Scanned with OKEN Scanner

EPIDEMIOLOGIA ȘI PROBLEMELE SĂNĂTĂȚII ÎN LUMEA CONTEMPORANĂ

În alternativa sănătate-boală, de-a lungul existenței speciei umane, s-au impus relațiile legice ale stării de sănătate în multitudinea întîmplărilor, epidemiilor, cataclismelor și calamităților.

Omul primitiv, aflat sub influența mediului natural, a fost nevoit să învingă, deseori cu prețul vieții, agresiunea semenilor săi, a animalelor sălbatice și a stihiilor naturii. La aceste pericole s-au adăugat și cele determinate de un număr de boli cauzate de diverse microorganisme.

Frecvența și gravitatea acestor boli, a căror apariție era explicată în cadrul concepțiilor mistice, crește pe măsura apariției tendinței de a trăi în grupuri din ce în ce mai numeroase. Astfel s-au constituit ecosisteme umane mai complexe, în care omul se afla în interrelații cu mediul natural, fauna și flora, ca și cu semenii săi. Condițiile de realizare a unor procese epidemiologice infecțioase și transmisibile se găsesc deci încă la omul primitiv. Acestea s-au amplificat treptat, de-a lungul mileniilor, și au dus, în cele din urmă, la înregistrarea unor adevărate cataclisme biologice, care s-au adăugat celor naturale. În acest context apar în flagrantă contradicție unele scrieri din trecut care menționează că: „omul arhaic era convins că sănătatea reprezintă condiția firească a vieții, fiindu-i străine suferința, îmbătrînirea și moartea. În vechime se considera că boala a apărut la un moment dat cînd factori externi au perturbat armonia vieții" (7).

Istoria medicinii ne furnizează numeroase date care conduc la concluzia că: „departe de a fi beneficiat de o perfectă sănătate, decurgînd din viața lor cumpătată și armonioasă, strămoșii noștri cei mai îndepărtați au cunoscut epuizarea datorită lipsurilor alimentare și rigorilor climatice, au fost schilodiți în luptele cu semenii și fiarele, au căzut jertfă molimelor" (7).

Numeroase scrieri asupra unor fenomene epidemiologice menționează ravagiile extraordinare ce le provocau pesta, variola, holera

Scanned with OKEN Scanner

și alte boli care, în acele îndepărtate vremuri, aveau o evoluție naturală și se considerau a fi de origine divină. Sănătatea omului arhaic era protejată doar spontan, pentru ca, mai apoi, aceasta să devină o preocupare a unora din semenii grupurilor populaționale, magicieni, vrăjitori, preoți, vraci etc.

Omul preistoric a practicat din instinct o medicină preventivă. Bolile erau considerate un tribut obligatoriu de plătit divinității. În cursul mileniilor, practica orcotirii sănătății și a prevenirii bolilor s-a dezvoltat anevoios și cu mult înaintatea medicinii curative. Dacă în vestitele plăcuțe sumeriene care se referă la mileniul III î.e.n. nu se găsesc indicații medicale, la egipteni igiena individuală, alimentară și sexuală cunoaște o oarecare dezvoltare. Grija pentru igiena apei potabile și a igienei colective se manifestă cu ocazia războaielor, foametei, epidemiilor și a marilor construcții la care erau antrenate mase mari de oameni.

În acea epocă se cunosc unele date clinice despre lepră, sifilis, gonoree, tuberculoză, holeră, pestă, tifos exantematic, gușa endemică, pelagră, scorbut, cancer, paludism și trahom. Etiologia și patogenia bolilor este ignorată și, de aici, lipsa unor indicații profilactice și terapeutice.

Mitologia greacă menționează importante preocupări pentru igienă. Heraclis poate fi considerat unul din cei mai vechi igieniști. În secolul VIII, Asclepiades a impus, în sanctuarele sale, o seamă de reguli de igienă vestimentară și alimentară. Mai tîrziu, practicienii ieșiți din școlile din Cos și Cnide beneficiau de sprijinul statului și activau după un adevărat statut evocat de Platon și Xenofon.

Acești „sanitari" se ocupau îndeosebi de lupta contra epidemiilor și de igienă, dispunînd și de „ateliere" unde asigurau îngrijiri, efectuau educație și pregăteau „cadre". În „Corpus Hippocraticum" sînt semnalate date despre epidemii, despre tetanos, febră tifoidă, tuberculoză, cancer și se menționează cîteva reguli profilactice. La finele sec. V, Tucidide menționează epidemia de pestă la Atena și vorbește de „imunitatea" celor care au făcut boala.

În Italia antică, prevenția se conturează ca o preocupare dominantă. Etruscii semnalează rolul mlaștinilor în apariția paludismului și întreprind acțiuni de asanare.

Marcus Terentius Varro, prieten al lui Cicero, a intuit că paludismul este cauzat de mici animale care provin din mlaștini și pătrund în corpul omului. În aceeași epocă, Marcus Vitrurius Pollio, face legătura între originea gușei și apă și între saturnism și materialele din care se construiau canalizările.

Scanned with OKEN Scanner

La romani, s-au dezvoltat, pentru prima dată, preocupările de igienă și profilaxie. Existau legi care impuneau măsuri profilactice, igienice și de salubrizare, atît pentru civili cît și pentru militari. S-au desfășurat acțiuni vaste de canalizare, amenajarea de băi publice și aducțiunea apei potabile. În sec. al VI-lea, s-a construit la Roma faimoasa „Cloqua maxima" (86).

În perioada hipocratică și după aceea, s-a impus conceptul caracterului relativ al noțiunilor de sănătate și boală, considerîndu-se că totul depinde de menținerea sau de reglarea echilibrului existent în organism între diverși factori vitali. De la Hipocrat s-au păstrat primele noțiuni privind rolul mediului extern, natural, și al relațiilor interumane asupra menținerii sănătății, ca și asupra apariției bolilor (7).

Hipocrat considera, de pe o poziție pe care astăzi o numim preventională, că : „este bine să supraveghezi boala pentru a vindeca și sănătatea pentru a o păstra ; la fel este bine să te supraveghezi pe tine însuți, pentru a te purta cum se cuvine ; exte mai lesne să previi o boală decît să o vindeci" (7, 16).

Pînă la Hipocrat și după epoca sa, cunoașterea stării de sănătate și a fenomenelor morbide se realiza prin „observații epidemiologice" care au furnizat informațiile inserate în scrierile vremii sau oglindite în studiile arheologice. Astfel se poate afirma că epidemiologia observațională are origini care se pierd în negura vremurilor și este singura care astăzi permite evaluări asupra sănătății și a bolilor omului în vechime.

Ramura medicinii care se ocupa de manifestările epidemice și care mult mai tîrziu a luat denumirea de epidemiologie, a devenit sinonimă cu știința despre epidemii, iar epidemiile sau pandemiile erau provocate numai de agenții infecțioși. Secole de-a rîndul, epidemiologia, în cooperare cu alte ramuri ale medicinii, s-a preocupat de bolile infecțioase, pe unele dintre acestea învingîndu-le, pe altele aducîndu-le în situația de control și, în fine, un număr de afecțiuni aflîndu-se într-o supraveghere dinamică. Cu toate acestea domeniul bolilor infecțioase constituie și va constitui o preocupare permanentă pentru epidemiologie (14, 23, 30).

Astfel, deși numeroase boli transmisibile au înregistrat scăderi deosebit de evidente ale morbidității și letalității — ca de exemplu difteria, tetanosul, tusea convulsivă, tuberculoza, poliomielita, rujeola — ca urmare a măsurilor complexe preventionale, pe primul plan situîndu-se imunizările artificial-active, acestea nu au părăsit scena. De aici necesitatea unei atente și continue supravegheri epidemiologice și a elaborării unui sistem informațional interțări fiabil,

Scanned with OKEN Scanner

pentru a putea surprinde, în timp util, circulația unor agenți patogeni și tendințele de morbiditate în masa populației.

Astăzi, doar unei singure boli transmisibile i-a fost semnat certificatul de deces, și aceasta este variola. Pînă la sfîrșitul acestui secol, nu se prevede ca o altă maladie infecțioasă să poată fi definitiv lichidată.

Infecțiile respiratorii acute, în frunte cu gripa, streptocociile, maladiile diareice, enteroneurovirozele, hepatitele virale, infecțiile nosocomiale cu bacterii „oportuniste", farmacorezistente, infecțiile cu virusuri lente, bolile venerice, infecțiile micotice, infecțiile meningococice și pneumococice, unele zoonoze — ca de exemplu turbarea, ca și entități nosologice noi, sînt printre preocupările epidemiologilor și organizatorilor de sănătate publică din toată lumea.

Bolile transmisibile continuă să reprezinte în țările în curs de dezvoltare cauze majore de morbiditate și mortalitate. Din mai mult de 80 de milioane de copii, ce se nasc în fiecare an în țările lumii a treia, aproximativ 5 milioane (6,2%) mor de boli infecțioase „banale" ale copilăriei, pentru că mai puțin de 10% beneficiază de aportul profilaxiei specifice. Aceste boli, în cazul supraviețuirii copiilor, pot avea urmări grave : leziuni cerebrale, paralizii, tulburări de creștere, afecțiuni pulmonare cronice, surditate, orbire. O.M.S. a lansat programe de luptă împotriva principalelor maladii transmisibile pentru care există sau se speră a se pune la punct metode preventionale eficace. Se consideră că, prin programul lărgit de vaccinare, inițiat de O.M.S., se va putea ajunge pînă în anul 1990, ca toți copiii acestei lumi să poată fi vaccinați cel puțin împotriva a 6 boli : rujeola, difteria, tetanosul, tusea convulsivă, poliomielita, tuberculoza, la prețul de 1 dolar de copil !

În ceea ce privește bolile parazitare tropicale, se afirmă, pe drept cuvînt, că acestea reprezintă „cancerul" țărilor în curs de dezvoltare. Astfel, deși **paludismul**, care a afectat în trecut întinse regiuni ale Terrei, a fost eradicat sau se află în curs de eradicare, în zone cu o populație totală de 1672 milioane de oameni, în Europa, America și Australia, aceasta continuă totuși să reprezinte și astăzi o importantă problemă de sănătate publică în 60 de țări în curs de dezvoltare din Africa și Asia tropicală, unde trăiesc 400 de milioane de oameni.

Distribuția actuală a malariei este îngrijorătoare, nu atît prin vastitatea zonei, ci prin faptul că aceasta se suprapune pe centura tropicală, unde endemia este puternică și transmisiunea permanentă, iar programele de combatere sînt deficitare. Pe continentul african, paludismul a rămas cea mai importantă boală endemică, cu mai

mult de 100 milioane cazuri noi anual și peste 800 000 decese, din care 3/4 printre copiii sub vîrsta de 5 ani. În sfîrșit, riscul importului malariei din zonele endemice este o realitate a zilelor noastre (vezi capit. II).

Schistosomiaza sau bilharțioza este o maladie parazitară foarte răspîndită, ocupînd locul al doilea după paludism, cu peste 250 milioane de cazuri. Este prezentă în aproape 70 de țări din Asia, Africa, America de Sud și Marea Caraibilor. Această parazitoză infectează mai mult de jumătate din populația Egiptului, înregistrîndu-se o incidență crescută, în această țară, ca și în Sudan, după construirea barajului de la Assuan. Același fenomen s-a remarcat în Ghana, cu ocazia construirii barajului de la Akosombo pe Lacul Volta. În Nigeria, populația infectată s-a dublat în 3 ani în jurul lacului creat prin construcția barajului de la Koinji. În Peninsula Arabică, semiaridă, lucrările de irigare au dus la răspîndirea bolii în regiunii unde aceasta nu fusese semnalată anterior.

Schistosomiaza urinară determinată de *Schistosoma haematobium*, cunoscută și sub denumirea de „hematuria din Egipt", este urmată de diverse complicații grave și de posibila degenerescență canceroasă a polipilor vezicali. În schistosomiaza intestinală, a cărui agent patogen este *Schistosoma mansoni* se descriu ulcerații ale mucoasei sau polipi la nivelul colonului și rectului. Cea mai importantă complicație este hepatosplenomegalia, cu prognostic sumbru.

Omul contractă infecția prin contactul cu apa contaminată ce conține forme larvare (cercari).

Măsurile profilactice de bază se referă pe de o parte la diminuarea rezervorului de parazit prin tratarea celor infectați cu medicamente schistosomicide și, pe de altă parte, la neutralizarea factorilor de transmitere: regularizarea cursurilor de apă, împiedicarea poluării lor cu urină și materii fecale, măsuri de luptă împotriva moluștelor vectoare prin administrarea de moluscicide chimice sau utilizarea dușmanilor naturali, precum și substanțe repelente pentru cercari.

Filariozele, cauzate de prezența în organismul uman a unor specii de filarii ce se transmit prin intermediul unor vectori: țînțari, insecte diptere (simulide) sau tabanide (*Chrysops*), afectează în jur de 250 milioane de persoane. Una din forme poate conduce către elefantiazis, o altă formă, oncocercoza, se întovărășește de leziuni oculare și poate evolua spre orbire, iar loaza determină edeme caracteristice.

Tripanosomiaza este cunoscută sub formă de boala somnului în Africa și maladia Chagas în America de Sud. Boala somnului se în-

Scanned with OKEN Scanner

tîlnește exclusiv în ariile rurale din Africa. Nu se poate estima numărul anual de cazuri din lipsa unei supravegheri adecvate. Boala este produsă de un parazit protozoar flagelat, aparținînd genului *Trypanosoma*. Speciile *T. gambiense* și *T. rhodensiene* pot parazita omul. Pentru a trece de la om la om, parazitul se folosește de o gazdă intermediară, o insectă dipteră hematofagă aparținînd genului *glossina*, cunoscută și sub denumirea de „musca țe-țe".

Ca medicație profilactică, se recomandă administrarea în masa populației de pentamidină (Lomidine) la interval de 5—6 luni.

Tripanosomiaza americană (boala Chagas), produsă de *T. cruzi*, este răspîndită în numeroase țări din America de Sud. Are un rezervor de infecție foarte larg, cuprinzînd numeroase animale sălbatice și domestice, iar vectorul este reprezentat de hemiptere heteroptere din familia *Reduvidae* (ploșnițe mari, capabile să zboare).

Boala evoluează sub două faze: acută și cronică, prima întîlnindu-se cel mai frecvent la copil (tiroidita parazitară, miocardită, megaesofag, megacolon, meningoencefalite, paralizii, sindroame cerebeloase).

Se apreciază că în Emisfera vestică există 8 milioane de cazuri de boala Chagas.

Leishmanioza este o parazitoză cu un larg spectru de manifestări, mergînd de la ulcere cutanate localizate care se vindecă spontan, pînă la kala-azar, formă generalizată potențial letală, transmisă prin înțepătura unui flebotom.

Leishmanioza cutanată, avînd drept agent cauzal *L. tropica*, este cunoscută și sub denumirea de ulcerul de orient sau butonul de orient. Se întîlnește în Asia, Orientul Mijlociu, pe coasta Dalmată, în Grecia, Bulgaria, pe malul nordic al Mării Mediterane, în Africa ecuatorială, Etiopia, Nigeria, ca și în America Latină unde predomină însă forma cutaneo-mucoasă.

Leishmanioza viscerală, determinată de *L. donovani*, un protozoar flagelat, boală cu caracter rural, este semnalată în multe zone din centura tropicală și subtropicală: Asia, Orientul Mijlociu, Africa, America Centrală și de Sud, Europa (sudul U.R.S.S., Portugalia, insulele din Mediterana).

În afara acestor parazitoze, o mențiune deosebită trebuie făcută și asupra **leprei**, boală infecțioasă cu evoluție cronică, caracterizată clinic prin manifestări nervoase, cutanate, leziuni oculare și ale mucoasei bucale, leziuni osoase multiple. Amintim că lepra prezintă două forme principale: lepra lepromatoasă și lepra tuberculoasă, cît și forme de trecere sau nedeterminate, cu semnificații epidemiologice

Scanned with OKEN Scanner

deosebite. Descrisă pentru prima oară în India, în secolul al VI-lea î.e.n. această bacterioză determinată de *Mycobacterium leprae* s-a întins ulterior în sud-estul Asiei și în insulele din Oceanul Pacific. Armatele romane și, apoi, cruciații au răspîndit boala în Europa, iar conchistadorii spanioli au introdus-o în America de Nord.

Deși lepra se întîlnește în multe țări de pe glob, prevalența acesteia la tropice este mai mare decît în alte arii geografice. De exemplu, în Europa, prevalența este doar de 0,1 la mie față de 40 la mie în unele țări africane și asiatice; asemenea indici ridicați se întîlnesc și în țări din America de Sud. De menționat că, din cele 11—12 milioane de cazuri de lepră cît se estimează că ar exista pe glob, peste 3 milioane provin din subcontinentul indian. Se apreciază că 2/3 din populația globului trăiește în zone unde prevalența acestei boli depășește 0,5 la mie, existînd astfel riscul de transmitere al bolii,

TABELUL I

Distribuția geografică a leprei
(informații O.M.S. — 1974)

Continentul	Țări și teritorii afectate (nr.)	Indice de morbiditate (‰)	Nr. cazuri (estimativ)
Asia	46	0,1 — 25	6 975 000
Africa	56	1— 94	4 368 000
America de Nord, Centrală și de Sud	3 43	0,005—0,04 0,1 — 84	379 000
Europa	19	0,003—1,35	54 000
Oceania	19	2— 73	35 000
			11 811 000

Nici o boală nu creează, cu atîta intensitate, reacții de anxietate colectivă, cu urmări nefaste pentru bolnav, familie și societate. Prejudiciile aduse de lepră nu pot fi comparate cu a nici uneia din celelalte boli infecțioase. Severitatea leprei nu se poate evalua după incidențe și decese, ci doar după durata deosebit de lungă a evoluției și frecvența invalidităților ireversibile.

Imposibilitatea cultivării *in vitro* a agentului cauzal al leprei constituie un real impediment în obținerea unor vaccinuri. Metodele actuale de tratament nu sînt nici ele suficient de satisfăcătoare. Medicamentul cel mai utilizat este dapsona (diamino-4,4' difenil sul-

fona) ce trebuie administrat timp de mai mulți ani, dar se înregistrează eșecuri terapeutice prin selecția de mutanți farmacorezistenți de *M. leprae*. Au fost încercate și alte produse ca de exemplu clofazimina, rifampicina, tiacetazona, etionamida și streptomicina. În momentul de față, nu există o chimioterapie suficient de eficace în lepra lepromatoasă. Acțiunile de indiguire a acestei boli invalidante — cu o perioadă de incubație ce se poate întinde pe mai mulți ani — nu au dat rezultatele scontate, obiectivate printr-o scădere a incidenței. Chimioprofilaxia cu dapsonă (DDS) sau cu acetodapsonă (DADDS) la contacți, conferă protecție într-o proporție de 50%, limitată în timp; ea trebuie continuată pe o durată de 3 ani.

În Uganda și Noua Guinee, administrarea profilactică de vaccin BCG a dat rezultate favorabile, obținîndu-se o considerabilă reducere a incidenței leprei tuberculoase la copiii contacți.

În cadrul programului special privind bolile tropicale, în lepră se acordă prioritate cercetătorilor de imunologie (IMMLEP) și chimioterapie (THELEP). Obiectivele programului IMMLEP sînt: realizarea de vaccinuri; punerea la punct a unor metode de diagnostic a infecțiilor infraclinice și studiul imunoprofilaxiei. Datorită posibilităților multiplicării bacilului leprei la mamiferul tatuu (*Dasypus*), prin care se obțin cantități convenabile de antigen, s-a trecut la prepararea de fracțiuni antigenice din *M. leprae* și experimentarea acestora pe animale, privind inducerea răspunsurilor imunitare, în scopul realizării unui vaccin eficace contra leprei.

Încheiem această incursiune în domeniul bolilor tropicale citîndu-l pe L. M. Bechelli, șeful serviciului de lepră al O.M.S.: „În timp ce omul se deplasează în jeep pe lună și proiectează să facă explorări pe Marte și Venus, inamicii săi din totdeauna, lepra, tuberculoza, holera, pesta și alte maladii, nu au depus încă armele. Par mai ușor de rezolvat problemele spațiale decît cele de sănătate care sînt dependente de condițiile mediului socio-economic și cultural".

Ecosocioepidemiologia și bolile netransmisibile

Cu toată legătura „organică" stabilită între epidemiologie și bolile infecțioase, nimic nu justifică limitarea activității sale la acest domeniu. Însăși noțiunea de epidemiologie (epi = asupra; demos = = popor) sugerează că în preocupările acestei ramuri medicale se încadrează toate stările morbide și infirmitățile cu răspîndire popu-

lațională. Așa se explică, de fapt, amplificarea studiilor epidemiologice din ultimele decenii, privind apariția și răspîndirea bolilor netransmisibile (BNT) care cunosc astăzi, în țările industrializate, o incidență cu adevărat epidemică. O frecvență tot mai importantă prezintă BNT și în țările în curs de dezvoltare în care ritmul prefacerilor economice este deosebit de alert, determinînd transformări rapide și profunde în ecosistemul uman, cu influențe uneori negative pentru sănătatea omului (9, 10, 17, 37, 46, 47, 48, 49).

În aceste condiții, numai epidemiologia, cu metodologia sa formată, îmbogățită și perfecționată de-a lungul anilor, poate aborda, la nivel populațional, problemele de sănătate și de boală, cunoașterea structurii proceselor epidemiologice și, pe această bază, elaborarea de măsuri preventionale (39, 40, 50, 58, 59, 60, 71, 82, 83, 88, 89).

În societatea contemporană, generatoare de atîtea noxe, medicina a devenit un instrument de evaluare, menținere și recuperare continuă a sănătății, ca bază a progresului economic și social. Progresul economic implică progresul stării de sănătate al populației, iar dinamica vieții social-economice, privită în toată complexitatea sa, cere integrarea medicinii moderne în procesul dezvoltării social-economice (29, 38, 80, 81).

Deteriorarea mediului natural poate agrava și mai mult distanța ce separă țările avansate de țările slab dezvoltate, cu serioase implicații pentru sănătatea umană (12, 36, 45, 52).

Pe acest fundal, preocupările epidemiologiei au căpătat noi valențe iar acțiunile sale se bazează pe abordarea ecologică și sociologică a conceptului de sănătate, de boală și de prevenție. În rezolvarea obiectivelor sale, epidemiologia pornește de la cunoașterea istoriei preocupărilor pentru sănătate în decursul evoluției umane, a istoriei naturale a BNT, a legilor care guvernează apariția, dezvoltarea și stingerea proceselor epidemiologice și a măsurilor de profilaxie și combatere (13, 22, 31, 33, 34, 41, 42, 43, 44).

Ecosocioepidemiologia studiază problemele sănătății și bolii în complexul împrejurărilor sociale, fizice, climatice, biologice, psihoemoționale, în care trăiește și muncește populația, pentru a stăpîni măsurile de evaluarea sănătății unei colectivități umane. Studiul diferențiat al factorilor de agresiune, generați de configurația nouă, complexă, artificializată, a ecosistemelor umane are o importanță deosebită pentru prelungirea vieții, îmbunătățirea sănătății și vitalității mentale și fizice a oamenilor (15, 20, 24, 25, 65, 66, 67).

Natura modificărilor ecosistemului uman determină caracterul acțiunilor, efectelor mediului asupra structurilor și funcțiilor orga-

Scanned with OKEN Scanner

nismului uman. În cadrul intervențiilor sale la nivel populațional, epidemiologia evidențiază atît factorii sanogeni cît și cei agresionali, patogeni, intervenind activ pentru promovarea celor dintîi și înlăturarea celor din urmă (16, 26, 28, 35, 51, 69, 77).

Omul a fost întotdeauna puternic legat de natură, care înseamnă mediul său de viață și de muncă. Între om și natură există o cooperare complexă în cadrul căreia omul cu inteligența sa constituie elementul dinamizator, transformînd în mod continuu raporturile dintre el și mediul său natural. Cu toate acestea, civilizația secolului al XX-lea cuprinde în ea alături de perspective nemaiîntîlnite, și foarte multe prejudicii (32, 87, 92, 93).

Ecosistemul uman se prezintă astăzi denaturat, atît sub aspect fizico-chimic cît și psihologic, cu efecte nocive cumulative asupra dezvoltării fizice și chimice a omului. Această situație se observă cel mai pregnant în marile aglomerări umane unde grupele de vîrstă cele mai afectate sînt, în primul rînd, acelea a căror plasticitate ecologică este mai redusă, adică copiii și bătrînii. De aceea este lesne de înțeles că rezolvarea problemei este posibilă numai în cadrul unor acțiuni de supraveghere ecosociologică și epidemiologică complexă a diverselor colectivități umane (27, 61, 78).

De-a lungul istoriei sale, omul, prin activitățile sale, prin explozia demografică, prin urbanizare și industrializare, a modificat profund mediul natural de viață, a schimbat pînă la înlăturare „unitatea organism — mediu".

Sensul, viteza de schimbare a mediului și influențele sale asupra omului, sînt studiate astăzi de ecoepidemiologie. Studiile de ecoepidemiologie evidențiază importanța și rolul mediului în cadrul ecosistemelor umane. Astfel se constată că sănătatea și calitatea vieții omului contemporan este supusă acțiunii adesea agresionale, a vitezei crescute a desfășurării activităților umane (supraaglomerarea, oscilațiile mecanice, microorganismele, suprasolicitările psihomotorii, eforturile adaptative etc.) (5, 92, 95).

În perioada inițială a industrializării țărilor occidentale, a debutului civilizației industriale, populația muncitoare, venită mai ales din zonele agrare, a fost expusă masiv și susținut unor condiții de viață care le erau străine lor.

Adaptarea la societatea industrială este în prezent foarte avansată în țările dezvoltate, dar ea este tranzitorie, are în față probleme noi, puse de cea de a doua revoluție industrială care determină profunde modificări în mediul fizic și social, creînd o nouă situație

ecologică, încă instabilă. Aceste modificări aduc cu sine noi riscuri și sînt la originea a ceea ce numim astăzi „bolile civilizației" (17, 79).

În numeroase țări, îndeosebi în cele evoluate, bolile cardiovasculare sînt pe primul loc în statistica morbidității, avînd o tendință de continuă creștere. Hipertensiunea arterială, ateroscleroza și insuficiența coronariană alcătuiesc așa-numita „tripletă sinistră". Infarctul de miocard se plasează pe primul loc în ierarhia accidentelor cardiovasculare. În S.U.A., de exemplu, cardiopatia ischemică este cea mai frecventă cauză de deces : o persoană din patru își pierde viața datorită acestei afecțiuni. Bolile cardiovasculare determină aproximativ o treime din invaliditatea permanentă și reprezintă 20% din totalul consultațiilor acordate de medicul de medicină generală.

Toate acestea justifică interesul studiului acestor boli, la nivel populațional. Cercetările epidemiologice, în echipe complexe, urmăresc a cunoaște mai bine factorii cauzali ai aterosclerozei, hipertensiunii arteriale, cardiopatiei ischemice și accidentelor cerebrovasculare.

Bolile tumorale înregistrează, în ultimii ani, o creștere progresivă. Cancerul, cu variatele lui forme, reprezintă o problemă majoră de sănătate publică nu numai în țările industrializate, dar, de asemenea, în multe din țările celei de a treia lumi. Morbiditatea prin neoplazii maligne constituie o a doua cauză de deces în țările dezvoltate. Peste jumătate din populația globului trăiește în țări unde cancerul este plasat printre cauzele cele mai frecvente de deces. Studiile epidemiologice și ecologice din ultimii ani au evidențiat dereglarea evidentă a unor echilibre ecologice. Numeroși factori de agresiune, generați de însuși modul de viață al omului contemporan, acționează lent și cumulativ asupra organismului uman. Deoarece boala canceroasă are o etiologie multifactorială, insuficient descifrată, se speră că studiile epidemiologice populaționale să ducă la o mai bună cunoaștere a acesteia. Cunoscînd natura și frecvența bolii canceroase într-o anumită zonă și eficiența diferitelor măsuri de control se va putea realiza o mai eficientă prevenție primară.

În populațiile evoluate din punct de vedere tehnic și cultural, cu precădere în acelea unde această evoluție se realizează rapid, numărul bolilor psihice are tendință de creștere.

Bolile cronice bronhopulmonare, ca de exemplu bronșita cronică și emfizemul pulmonar, sînt importante cauze de boală și de moarte în determinarea cărora poluarea aerului și fumatul joacă un rol important. Morbiditatea prin boli pulmonare cronice crește la ambele sexe dar creșterea la bărbatul adult este de trei ori mai mare ca la femeia adultă.

Scanned with OKEN Scanner

Bolile de nutriție, printre care, diabetul zaharat, cunosc astăzi o mare răspîndire, generată de industrializare, urbanizare, explozia demografică, sedentarism, alimentație hiperrafinată și cu disproporții între elementele componente. Diabetul zaharat apare într-o serie de țări printre primele 10 cauze de deces după vîrsta de 45 de ani. În unele teritorii, proporția diabeticilor oscilează între 1—2,5% din populație. Cazurile noi de diabet se observă nu numai la persoanele în vîrstă, ci și la grupele tinere de populație ; de asemenea, creșterea incidenței diabetului se constată astăzi și în unele țări în curs de dezvoltare.

Maladiile reumatismale reprezintă o cauză importantă de morbiditate : 12—25% din bolnavii care recurg la serviciile de asistență medicală primară sînt suferinzi de afecțiuni reumatismale și 5% din totalul zilelor de spitalizare sînt imputabile acestei categorii de bolnavi. În R.F.G., pierderile pentru economia națională, prin incapacitate temporară de muncă datorită maladiilor reumatismale, se cifrează anual la 14 miliarde de mărci.

Malformațiile congenitale constituie, de asemenea, o problemă actuală de patologie umană, mecanismele de producere fiind insuficient cunoscute.

Mecanismele care intervin în geneza acestei patologii țin de însăși natura nouă a ecosistemului uman, iar omul cu constituția sa genetică riscă să nu facă față situației create. Pînă în prezent modificările mediului erau lente, ceea ce a permis ca și caracterele fizice, anatomice și mentale să se schimbe treptat. Față de situația prezentă cînd modificările ecosistemului sînt repezi, procesele adaptative nu reușesc să intre în întregime în funcțiune, iar exigențele vieții contemporane depășesc uneori limitele capacității adaptative. Toate aceste situații pot determina tulburări ale ritmului natural al organismului uman, întrucît reacțiile adaptive, fiziologice și psihologice, pot avea efecte negative pe termen lung. Efectele cele mai importante ale mediului natural și social sînt dificil de recunoscut pentru că cele mai multe se manifestă indirect și tardiv.

Rezultă, cu putere de convigere, faptul că progresul economico-social se însoțește de mari binefaceri, dar și de inevitabile riscuri pentru sănătate (36). Aceasta impune epidemiologiei și altor științe să supravegheze continuu configurația ecosistemelor umane pentru a putea sesiza la timp — și chiar de a anticipa — problemele de ordin medical puse de accelerarea permanentă a ritmului dezvoltării tehnologice și economice moderne (45, 52). O asemenea atitudine preventională și prospectivă are mari implicații medicale și social-econo-

Scanned with OKEN Scanner

mice, fapt ce rezultă din cele ce spunea Jaque Parisot : „Guérir c'est bien, prévenir c'est mieux" (18).

Este binecunoscut faptul că igiena și epidemiologia au adus incontestabile contribuții la ocrotirea sănătății. Dar, acordînd atenție tot mai mare mediului extern, igiena s-a îndepărtat din ce în ce mai mult de om. Pe de altă parte, clinicienii aproape că nu acordă atenție investigării condițiilor de viață și de muncă ale oamenilor, socotind că această sarcină revine igieniștilor. Curativiștii ocupîndu-se de bolnav, rupt de mediul din care provine, pierd posibilitatea de a cunoaște etiologia unor boli ce pot fi prevenite. În acest context, epidemiologia, cu preocupările ei ecologiste și sociale, poate analiza profundele modificări în condițiile de viață și de muncă, pericolele ce rezultă de aici pentru sănătate, elaborînd o metodologie preventională care să frîneze determinismul ecologic și social al patologiei actuale. Se are în vedere experiența bogată deja acumulată, din care rezultă că o colaborare dinamică între epidemiologi, igienişti, clinicieni și alți specialiști a adus mari contribuții la cunoașterea etiopatogeniei multor boli : cardiopatia ischemică, ateroscleroza, hipertensiunea arterială, bolile neuropsihice, unele forme de cancer etc. (62).

Ecosocioepidemiologia constituie un instrument de lucru, prin care se poate cunoaște felul în care condițiile de viață și de muncă ale omului intervin în menținerea sănătății și un mijloc de a afla cele mai raționale și eficiente căi pentru prevenirea și combaterea bolilor netransmisibile cu răspîndire de masă (21, 55, 56, 57).

Pentru realizarea obiectivelor sale, ecosocioepidemiologia are în vedere problematica diverselor etape ale dezvoltării ființei umane. În primul rînd, are în vedere că și influențele omului asupra naturii au crescut în intensitate și diversitate, din epoca neolitică și pînă în prezent. În această perioadă, omul, din agricultor și crescător de vite a devenit omul metalelor, al tehnicii și chimiei, omul revoluției tehnico-științifice, modificînd, prin activitățile sale, diverse biocenoze, a schimbat peisajul și a creat o nouă geografie. Ecologia și epidemiologia așezărilor umane s-a schimbat mult în decursul istoriei, încît aceste așezări reprezintă ecosisteme complexe. Cunoașterea omului și a mediului său trebuie realizată prin studii atît asupra factorilor mezologici, cît și din punct de vedere al interdependenței cu factorii artificiali, dependenți de activitatea modernă a omului.

Studiul fenomenelor ecosociologice, care condiționează și influențează procesele epidemiologice, permite stabilirea relațiilor cauzale din ecosistemele umane și verigile unor lanțuri cauzale care vor fi interpretate probabilistic. Prin cunoașterea relațiilor ecosociologice

Scanned with OKEN Scanner

dintr-un sistem, putem realiza, mai eficient, îndepărtarea efectelor unor cauze sau să evităm asemenea efecte ce pot avea consecințe ulterioare (72).

În cadrul interrelațiilor dintre științele naturii și cele sociale, care reflectă unitatea dialectică dintre natură și societate în ecosistemul uman, apare legătura strînsă dintre ecologie, sociologie și epidemiologie. Întrucît problemele sănătății și ale bolii nu pot fi rezolvate decît la nivel populațional, se înțelege importanța ecosocioepidemiologiei în prevenirea bolilor și în promovarea sănătății (65, 66, 67).

Încercînd să elucideze natura proceselor care determină apariția bolilor cu extindere de masă, epidemiologia evaluează acele aspecte ale interrelațiilor om-mediu social care ar putea induce îmbolnăviri. Mediul social acționează multifactorial prin agenți fizico-chimici, nutriționali, de tehnologie, profesie, raporturi de muncă, locuință, amprente educaționale etc., determinînd, în anumite împrejurări, dereglări ale homeostaziei pe cale nervoasă și umorală. Determinismul cauzal sociologic este dificil de stabilit, iar efectele diverșilor factori cauzali nu pot fi evaluate cu precizie.

Satisfacțiile sau insatisfacțiile legate de viața socială, eforturile de o varietate covîrșitoare pentru stăpînirea naturii cu ajutorul tehnicii care presupune muncă cerebrală intensă, determină, în ultimă instanță, fenomene de inadaptare, boli psihice și psihosomatice (4, 5). Cunoașterea condițiilor sociale de risc este realizată de socioepidemiologie în colaborare cu numeroase alte ramuri ale științelor medicale și nemedicale (73).

În condițiile complexe ale vieții contemporane, este pe cît de necesar pe atît de dificil de estimat influențele patologice ale unor conduite și obiceiuri aberante imprimate individului sau unor grupuri, de către anumite condiții sociale particulare. Interrelațiile complexe dintre factorii sociali și dintre aceștia și cei naturali, complică și mai mult încercările de a stabili relații de cauzalitate sociopatologică în cadrul unor relații socioepidemiologice populaționale (76).

Concepțiile asupra cauzalității în patologia umană au evoluat paralel cu dezvoltarea cunoștințelor despre natură și societate. De la cauzalitatea plasată la nivelul supranaturalului, s-a ajuns la concepția deterministă și a relațiilor cauzale, în legătură cu sănătatea și viața omului (63, 68).

Dezvoltarea diverselor științe medicale și nemedicale a favorizat elaborarea unor metode care au stabilit că relațiile cauzale nu au numai un caracter linear, univoc, de lanț uniform. Acestea pot lua

Scanned with OKEN Scanner

aspectul de rețea cauzală care în natură și societate prezintă o complexitate infinită. Rețeaua cauzală poate fi compusă și descompusă în raport de natura cauzei sau cauzelor și de mecanismul prin care acestea determină un efect sau mai multe efecte.

În general, trebuie să avem în vedere că aceeași cauză poate determina diferite efecte și același efect poate fi produs de cauze diferite iar, în anumite împrejurări, există eventualitatea unor convergențe cauzale, specificitatea relației cauză — efect putînd fi relativă.

Îndeosebi în cazul BNT este posibil, deseori, ca un anumit agent extern să nu producă întotdeauna aceeași reacție. Cantitatea și calitatea efectului va depinde de elementele homeostaziei iar uneori efectul poate fi paradoxal. Absența reacției, variabilitatea calitativă, cantitativă și temporală, pot crea dificultăți în evaluarea relațiilor cauzale dar nu pot nega prezența lor. Se va avea în vedere faptul că fiecare individ dispune de particularități de reacție, ceea ce impune ca evaluările de cauzalitate să se facă atît pe grupuri populaționale cît și pe indivizi.

În cazul relațiilor de cauzalitate pot interveni raporturi de sinergism între factorii cauzali, situație care complică mult operațiunile de analiză cauzală efectuate în cadrul investigațiilor epidemiologice populaționale (72, 74, 75). Cel mai adesea, factorii de agresiune provoacă dereglări funcționale și metabolice, de cele mai multe ori nespecifice, care prin însumare determină apariția unor boli degenerative, de etiologie plurifactorială.

Substanțele poluante ale mediului înconjurător, nu acționează în mod izolat asupra organismului ci concomitent cu alte noxe chimice, fizice sau biologice, pentru ca, în ultimă instanță, răspunsul organismului la acțiunea acestor factori să depindă de reactivitatea acestuia care, la rîndul său, este determinată de condițiile de viață și de muncă.

Sănătatea umană se constituie în cadrul evoluției ei ontogenice, în condițiile unei interdependențe complexe a acțiunii factorilor ecologici cu cei care țin de ambianța educațională și de relațiile sociale. Intervenția acestor factori este atît directă, cît și indirectă, fapt deosebit de evident în bolile cardiovasculare, de nutriție și neuropsihice (2, 3, 70). Astăzi mediul ambiant face parte dintr-un ecosistem global care include elemente de o mare diversitate, de ordin natural și social.

În aproape un secol, s-au modificat total relațiile omului cu mediul său, însăși viața omului pe pămînt este alta și complexitatea sistemului ecologic mondial a devenit evidentă. Rezultă că soluțiile pentru asigurarea unor raporturi ecosocioepidemiologice normale,

Scanned with OKEN Scanner

optime, nu se pot găsi decît în cadrul problemelor ecosistemului mondial, incluzînd nu numai elementele naturale ci și pe cele economice, sociale și politice.

Neglijarea complexității și a interrelațiilor ce privesc mediul înconjurător în ansamblul lor, în condițiile unei poluări globale, ar reprezenta un mare pericol pentru om. Supraviețuirea omului, a generațiilor prezente și viitoare, este obiectivul principal al studiilor de ecoepidemiologie și socioepidemiologie asupra mediului înconjurător în ansambulul său („The global environment") (84).

Epidemiologia și conceptul preventional modern în domeniul bolilor netransmisibile

Cunoașterea procesului epidemiologic al poluării elementelor mediului înconjurător, cu evidențierea particularităților surselor de poluare, a agenților etiologici, a modului și căilor de transmitere și a efectelor imediate și tardive, directe și indirecte, asupra omului, a formelor de manifestare a patologiei contemporane, constituie la ora actuală preocupări fundamentale ale cercetărilor multidisciplinare în acest domeniu (1, 6)).

Ameliorarea sănătății populației din numeroase regiuni se datorează, în primul rînd, măsurilor igienico-sanitare, epidemiologice și educaționale, ca și unor preocupări de protecție a mediului înconjurător și de realizare a unor condiții de viață mai fiziologice (18).

Atingerea obiectivului produs de O.M.S. pentru a realiza o stare de sănătate acceptabilă pentru întreaga omenire pînă în anul 2000 a devenit o realitate. În acest scop sînt necesare acțiuni fără precedent, integrate într-o strategie globală care își are justificarea deplină întrucît este acum unanim admis că dezvoltarea sanitară nu constituie o componentă pasivă a dezvoltării social-economice, ci, dimpotrivă, reprezintă un factor important al acestei dezvoltări (96, 97, 98).

Modificarea vieții de toate zilele a omului a determinat și o nouă concepție despre problemele sănătății care nu mai constituie un interes individual ci a devenit o preocupare publică. Interesul pentru sănătatea colectivităților umane, pentru protecția acesteia, pentru cunoașterea factorilor care o pot degrada, constituie obiectivul primordial al medicinei contemporane. Aceasta tinde tot mai mult să privească sănătatea și boala în raport de semnificația ce o au din punct de vedere ecosocioepidemiologic. Valoarea socială și economică

Scanned with OKEN Scanner

a sănătății este astăzi privită de pe poziții preventionale, înțelegîndu-se că medicina preventivă este „o armă cu bătaie sigură și lungă". Eficiența medicinii preventive, care este medicina viitorului, medicina sănătății, are la bază și componenta educațională care presupune dezvoltarea unei culturi sanitare în măsură să asigure o bună cooperare a individului și colectivității la apărarea sănătății.

Ecosocioepidemiologia, componentă principală a medicinei preventive, acționînd în cooperare multidisciplinară, abordează, la ora actuală, probleme majore: caracteristicile dezvoltării colectivităților și starea lor de sănătate; natura condițiilor de mediu înconjurător și influența lor asupra sănătății; organizarea serviciilor de sănătate și evaluarea eficienței lor; instruirea personalului medico-sanitar cu problematica „bolilor civilizației"; educația sanitară a populației (40).

Ecosocioepidemiologia studiază raporturile necesare și întîmplătoare dintre om și nenumărați factori de mediu, privind calitatea vieții în primul rînd, ca legată de conservarea și protecția sănătății și, în al doilea rînd, ca urmare a intervenției reparatorii și recuperatorii. Echilibrul și desăvîrșirea personalității umane nu se pot realiza apelînd la intervenții spitalicești ci, în primul rînd, asigurînd evitarea a tot ce ar putea degrada starea de sănătate (16).

„Logica studiului epidemiologic s-a extins de la căutarea relațiilor între cazurile de boală și o cauză specifică, spre încercarea de a găsi un numitor comun în experiența de viață a persoanelor afectate, care să diferențieze biografia lor de aceea a persoanelor neafectate de boala studiată. Măsurile preventive trebuie să fie generale, implicînd studiul obiceiurilor și experienței sociale a oamenilor, iar controlul epidemiologic este în mare măsură o problemă de motivație socială" (8).

Cunoașterea epidemiologiei BNT necesită studiul distribuției lor în funcție de structurile sociale și profesionale, varietatea stilurilor de viață, nivelul de educație sanitară, mediul de muncă, raporturile familiale, opinia diferitelor grupuri sociale față de sănătate și de boală, față de instituțiile medicale.

Medicina preventivă, și îndeosebi epidemiologia cu componentele sale: ecoepidemiologia și socioepidemiologia trebuie să asigure supravegherea populațională multidisciplinară pentru a conserva sănătatea, pentru a proteja omul de agresiunile mediului extern, menținîndu-l astfel apt pentru integrarea sa socială cît mai completă. Intervențiile reparatorii, recuperatorii și de readaptare, trebuie să rămînă ca cele din urmă alternative. O astfel de orientare a preocu-

Scanned with OKEN Scanner

părilor pentru ocrotirea sănătății rezultă și din cele arătate de tovarășul Nicolae Ceaușescu cu ocazia constituirii Consiliului Sanitar Superior : „Să se acorde atenția principală prevenirii bolilor, apărării sănătății, nu intervenției după ce omul s-a îmbolnăvit, cînd uneori nu mai este nimic de făcut".

În acest context, trebuie reținut adevărul, devenit în epoca actuală o necesitate stringentă, că medicina preventivă are misiunea de a deveni „o clinică a oamenilor sănătoși" (8).

Epidemiologia, promovînd concepții ecologice și sociologice în abordarea fenomenului de sănătate și de boală, poate demonstra că prevenirea BNT nu poate fi concepută ca un efort numai medical ci ca un proces complex, cu largă extindere temporală și spațială, care trebuie să protejeze individul, începînd cu perioada prenatală și pînă la sfîrșitul vieții (65, 66, 67).

Imaginea globală asupra vieții, ca fenomen biosocial, impune cunoașterea limitelor medicinei de a aborda problemele sănătății și bolii într-un cadru larg, social și medical. În cursul vieții unui individ se acumulează și se concentrează stări și predispoziții generate de mediul fizic și social care impun, pentru individ și colectivitate, protecția sănătății prin mijloace sociale.

Protecția sănătății, în cadrul unui ecosistem caracterizat printr-un număr enorm de variabile sociale și economice, necesită elaborarea unor sisteme de organizare sanitară integrată care să țină cont de datele științifice privind rolul factorilor sociali, a fenomenelor biologice medicale și să aprecieze just valoarea caracterului istoric al acestor fenomene.

Începînd cu medicina veche și pînă în zilele noastre s-a manifestat tendința integrării preocupărilor pentru ocrotirea sănătății și combaterea bolilor, în cadrul unei gîndiri medico-sociale. Treptat, s-a cristalizat concepția despre valoarea preventivă a medicinii și faptul că prevenția sănătății se realizează pentru și prin societatea umană. Este deci vorba despre importanța teoretică și practică a abordării problemelor sănătății de pe poziții ecosociologice și epidemiologice, care implică obligațiile societății moderne de a proteja sănătatea, devenită un drept al omului.

În ultimele decenii, medicina preventivă, în general și ecosocio-epidemiologia în special, și-au găsit un cadru propice de dezvoltare, ca urmare a noilor concepții despre medicina sănătății oglindite și în definirea dată sănătății, de experții OMS. Aceștia consideră sănătatea ca o stare caracterizată prin absența bolii sau a infirmităților și printr-o bună stare fizică, mentală și socială (11, 12, 19).

Scanned with OKEN Scanner

Integrarea fenomenelor sănătății populației în ansamblul condițiilor naturale și sociale globale, este esențială pentru eficiența unor acțiuni de profilaxie, de combatere a bolilor și de conservare a stării fizice și psihice.

BNT cu mare extensivitate populațională, constituie astăzi cauzele majore de morbiditate și mortalitate și determină mari pierderi economice și perturbări sociale prin incapacitatea temporară și definitivă de muncă. Profilaxia acestor boli este eșalonată pe mari perioade de timp în cursul cărora se apelează la măsuri de influențare a mediului natural și social și de modificare a comportamentului omului, în legătură cu regimul său de viață.

La elaborarea măsurilor preventionale, ecosocioepidemiologia are în vedere cunoașterea mutațiilor în ce privește morbiditatea și a consecințelor lor ecologice, sociale și epidemiologice; caracteristicile actuale ale dezvoltării fizice și psihice ale populației; problemele medico-sociale ale industrializării, urbanizării și adaptării; problemele medico-sociale ale bătrîneții: dezvoltarea socio-economică și protecția sănătății; educația și comportamentul față de sănătate (8, 15, 37, 53, 54, 66, 76).

Sistemul prevențional global trebuie considerat ca avînd un caracter ecosocioepidemiologic și cu mare capacitate de integrare a activității altor discipline științifice (64).

Rezultatele nesatisfăcătoare înregistrate în profilaxia bolilor netransmisibile se datoresc și faptului că omul, prin natura sa, ia atitudine față de manifestările acute dar nu se preocupă ani de zile de stările anormale care evoluează cronic, aparent benign. Obstacolul major al prevenirii acestor boli „moderne" este constituit de concepțiile greșite despre medicina preventivă (85).

Sînt necesare cercetări care să abordeze aspectele ce privesc rolul diverselor științe în rezolvarea problemelor legate de ameliorarea mediului înconjurător al omului, prin metode și tehnici care să evite noi primejdii ascunse pentru sănătatea acestuia. Aplicarea științei și tehnicii în viitor trebuie să se realizeze într-o manieră care să țină seama de conceptul modern de sănătate și boală și de faptul că acesta nu poate fi pe deplin înțeles decît de pe poziții ecosocioepidemiologice. O asemenea viziune implică abordarea activităților economico-industriale în lumina relațiilor producție-mediu înconjurător care să permită o echilibrare perfectă a raporturilor om — natură — societate. În concluzie, ecosocioepidemiologia furnizează nu

numai o concepție, ci și o metodologie care să prevină apariția dezechilibrelor în cadrul ecosistemului uman global și să contribuie la refacerea unor perturbări ce pot primejdui sănătatea și calitatea vieții generațiilor prezente și viitoare (90, 91, 94, 95).

BIBLIOGRAFIE

1. Ardelean I.: Actualitatea epidemiologiei ca obiect de studiu și metodă de cercetare; Igiena, 1971, 3, 139—142.
2. Barhad B.: Influența condițiilor de viață și de muncă asupra stării de sănătate în societatea contemporană; Igiena, 1973, 2, 65.
3. Barhad B.: Protecția mediului o problemă mondială; Igiena, 1973, 6, 323.
4. Barnea M., Papadopol C.: *Poluarea și protecția mediului*; Edit. St. Encicl. București, 1975.
5. Barnea M., Calciu Al.: *Ecologie umană. Sănătatea populației umane în interdependență cu mediul*; Edit. medicală, București, 1977.
6. Bernard E.: Priorités et perspectives en santé publique; Bull. Acad. Nat. Méd. Fr., 1975, 158, 8, 562.
7. Bratescu Gh.: Relația dintre organism și mediu studiată de medicii români din trecut; Igiena, 1971, 10, 625.
8. Brotherston J.: The next century of preventive medicine: prevention; Roy. Soc. Hlth., 1977, 97, 1, 4.
9. Burkitt D. P.: Some diseases characteristic of modern Western civilization; Brit. Med. J., 1973, 1, 274.
10. Burkitt D. P.: Développement économique et risques sanitaires; Spectrum, 1976, 19, 1, 11.
11. Califano J. A.: Prevention in health care: an agenda for the next 100 years; Publ. Health Rep., 1978, 93, 6, 600;.
12. Candau M. G.: La santé publique internationale: quelques réflexions après 25 ans; Chr. O.M.S., 1973, 27, 6, 239.
13. Chicou F. J.: Epidémiologie et bilans de santé; Rev. Epidém. Méd. Soc. Santé Publ., 1975, 23, 1.
14. Cooper T.: Infectious disease: no cause for complacency; J. Infect. Dis., 1976, 134, 5, 510.
15. Coroi V.: *Les particularités de la prévention et du combat des maladies chroniques*; Cours O.M.S., Bucarest, 1971.
16. Dimitriu C. Gh.: Necesitate și întîmplare în medicină. In: *Filozofie și medicină*; Ed. medicală, București, 1978.

38. KAPLAN M.: L'environment: les risques pour la santé de l'homme; Santé du monde 1972, mai, 4.
39. KESSLER I. I., LEVIN M. L.: *The community as an epidemiologic laboratory*; The Johns Hopkins, Univ. Press, Baltimore, Maryland, 1974.
40. KOSTRZEWSKI J.: The role of science in the organization and development of public health; Santé Publ., 1970, 1, 3.
41. KROHN E. F.: Le rôle de l'épidémiologie en médecine et en santé publique; Symposium O.M.S., Bruxelles, 1967.
42. LENGHEL I., MUREȘAN I.: Conținutul și perspectivele epidemiologiei bolilor infecțioase în raport cu epidemiologia unor boli cronice neinfecțioase; Clujul medical, 1971, 4, 751.
43. LILIENFELD A. M.: Epidemiological methods and inference in studies of noninfectious diseases; Publ. Hlth. Rep., 1957, 72, 51.
44. LILIENFELD A. M.: Epidemiology of infectious and non-infectious disease; some comparison; Amer. J. Epidem., 1973, 97, 3, 135.
45. MAHFOUZ M. M.: Recherche, société et valeurs humaines; Chr. O.M.S. 1977, 31, 2, 61.
46. MAHLER H.: Pour une conception universelle de la santé; Chr. O.M.S. 1974, 28, 229.
47. MAHLER H.: Stratégies sanitaires dans un monde en évolution; Chr. O.M.S., 1975, 29, 6, 229.
48. MAHLER H.: A social revolution in public health; W.H.O. Chron., 1976, 30, 12, 475.
49. MAHLER H.: Médecine et médecins de demain; Chr. O.M.S., 1977, 31, 2, 66.
50. MĂGUREANU Em.: Unele probleme privind epidemiologia bolilor neinfecțioase cu mare răspîndire în populație; Vol.: Conf. Naț. de Epidem., 12—13 sept. 1968, București.
51. MĂNESCU S.: Concepția ecologică în medicina modernă. In: *Filozofie și medicină*; sub red.: Fl. Georgescu. Edit. medicală, București, 1978.
52. McQUEEN D. V.: Perspectives socio-culturelles dans la santé et la maladie; Prisma, 1978, 4, 3.
53. MECHANIC D.: *Medical sociology, a selective view*; The Free Press of Glencoe, Illinois, Chicago, 1968.
54. MEYER A. M.: La prévention médicale, conception actuelle — perspective d'avenir; Bull. Acad. Nat. Méd. Fr., 1976, 160, 7, 659.
55. MOGA A.: Probleme medico-biologice și de sănătate publică în relațiile om-mediu; Igiena, 1971, 3, 129.
56. MOGA A.: Orientări și probleme în studiul și combaterea bolilor cronice netransmisibile; Igiena, 1974, 6, 323.
57. MOGA A.: Orientarea profilactică a cercetării științifice medicale Era sccialistă, 1976, 16.
58. MOLDOVAN N.: Elemente de metodologie în investigarea epidemiologică a bolilor cronice; Clujul med., 1971, 4, 729.

Scanned with OKEN Scanner

59. MURPHY E. A.: Epidemiological strategies and genetic factors; Int. J. Epidem., 1978, 7, 7.
60. MUZZI ET AL.: Epidemiology and prevention of non-infectious disease of social significance; Nouvi Ann. Ig. Microb., 1976, 27, 2, 97.
61. OZUN R., POENARU E.: *Medic, societate, răspundere*; Ed. medicală, București, 1977.
62. PENE P.: L'omnipraticien et la prévention; Bull. Acad. Nat. Méd. Fr. 1977, 161, 1, 59.
63. PHILLIPPE P.: Correlation and causation in epidemiology; Int. J. Epidem., 1976, 5, 4, 391.
64. PESCARU Al.: La sociologie de la santé et le système de l'organisation sanitaire intégrée; Santé Publ., 1979, 1, 21.
65. POPESCU Gr., RĂDULESCU S.: *Sociologia medicinei*; Ed. medicală, București, 1976.
66. POPESCU Gr.: Sociologie și medicină. In: *Filozofie și medicină*; sub. red.: Fl. Georgescu; Edit. medicală, București, 1978.
67. POPESCU Gr.: Conceptul „starea de sănătate". Implicații și orientări In: *Filozofie și medicină*; sub red. Fl. Georgescu; Edit. medicală, București, 1978.
68. RESTIAN A.: Patologia jocului dintre om și mediu. Med. Int. București 1974, 6, 659.
69. ROTHMAN K. J.: Synergy and antagonism in cause-effect relationships; Amer. J. Epidem., 1974, 99, 6, 385.
70. ROUGEMONT A.: La notion de „valeur normale en médecine et épidémiologie; Méditer. Méd. (Fr), 1974, 2, 5, 23.
71. RUGINA V.: Posibilități actuale de abordare și rezolvare a bolilor cronice; Rev. Med. Chir., Iași, 1975, 2, 167.
72. SĂHLEANU V., VOICULESCU I. C.: *Probleme de biologie umană*; Eit. did. și pedag. București, 1976.
73. SENAULT R., POULIZAC H.: Santé publique et protection sociale: de l'épidémiologie à la politique sanitaire et sociale; Rev. Hyg. Méd. Soc., 1968, 17, 7, 653.
74. SĂHLEANU V.: *Concepții despre om în medicina contemporană*; Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1976.
75. SĂHLEANU V.: Aspecte ale relațiilor cauzale în medicină. In: *Filozofie și medicină*; sub. red. Fl. Georgescu; Edit. medicală, București, 1978.
76. SCHAEFER H.: La sociophysiologie; Prisma, 1974, 6, 4.
77. STALLONES R. A.: Milieu ambiant, écologie et épidémiologie; Chr. O.M.S. 1972, 7, 347.
78. STALLONES R. A.: Challenges to preventive medicine in the last quarter of the 20th century; J. Occup. Med., 1977, 19, 4, 245.
79. STENDLER Fr.: *Sociologie médicale*; Arman Coelin, Collection V2, Paris, 1972.
80. TEODOROVICI Gr., IVAN A.: Orientări în epidemiologia contemporană; Rev. Med. Chir. Iași, 1968, 4, 817.

Scanned with OKEN Scanner

BOLILE TRANSMISIBILE, ÎNTR-O LUME ÎN CONTINUĂ MIȘCARE

Dezvoltarea turismului, alături de multiplele legături economice și social-culturale, cu țări situate în zone tropicale, țări unde există boli transmisibile nesemnalate sau lichidate în țara noastră, generează posibilitatea importării acestora, în anumite circumstanțe. Există, de asemenea, pericolul ca cetățenii români care se deplasează în alte zone să contracteze unele boli ce nu se întîlnesc în zona noastră geografică. Iată deci pentru ce, medicul din zonele temperate, putînd fi confruntat cu așa-zisele maladii exotice, trebuie să cunoască aspectele clinice și posibilitățile de profilaxie și terapie a acestei categorii de boli ; el trebuie să știe, în plus, că anamneza epidemiologică orientează diagnosticul către o maladie de import, ținîndu-se seama de afirmația lui Maegraith, că „într-o lume care merge îngustîndu-se, călătoriile efectuate de un bolnav reprezintă unul din elementele esențiale ale anamnezei sale" (19).

Vom începe cu așa-zisele boli „istorice", boli pestilențiale supuse Regulamentului Sanitar Internațional, ce au ținut în șah omenirea din îndepărtare vremuri și care astăzi, deși pe cale de dispariție, continuă să facă încă victime în unele zone ale globului.

Ne vom opri în primul rînd la **variolă** virozăeruptivă, semnalată în Asia și Africa cu mai bine de un mileniu înaintea erei noastre, și care a cuprins treptat largi zone geografice, odată cu pelerinajele la Mecca, cu marile expediții sau conflagrații militare.

Fapt aparent paradoxal, cu toate că omenirea a dispus de acum 180 de ani de un mijloc eficient de prevenire și lichidare a variolei, grație descoperirii lui Ed. Jenner, variola a continuat să facă milioane și milioane de victime în țările subdezvoltate, evoluînd sub aspect endemo-epidemic. În condițiile relațiilor internaționale mereu crescînde cu mijloace rapide de transport pe calea aerului, cu care se pot atinge, în cîteva ore, punctele cele mai îndepărtate ale globului — prezența focarelor endemice active de variolă a generat pericolul constant al unor izbucniri epidemice locale, de import, în diferite regiuni

Scanned with OKEN Scanner

ale lumii în care variola fusese eradicată. De remarcat faptul că, deseori, primele cazuri de variolă în focarul de import au apărut printre personalul medico-sanitar intrat în contact cu bolnavul (cazul princeps) pînă la precizarea diagnosticului și care s-a făcut cu întîrziere, deoarece s-a ignorat anamneza epidemiologică (19).

Astăzi, deși variola se consideră a fi definitiv învinsă, nu este lipsită deloc de învățăminte experiența unor țări europene în care această viroză eruptivă a fost introdusă din zonele endemice, în ultimii 30 de ani. Ilustrativă în această direcție este invazia de variolă din februarie-martie 1972 din Iugoslavia, țară care timp de 42 de ani, nu mai înregistrase cazuri de variolă.

Cazul index a fost un pelerin din satul Danjane (Kosovo) care împreună cu alte 25 de persoane s-a reîntors de la Mecca, în autocar, via Irak. Între 3 și 7 februarie acest grup a vizitat mai multe locuri religioase, la Bagdad și în alte localități din Irak. În acel moment variola fusese semnalată la Bagdad. Pelerinii au ajuns în Iugoslavia la 15 februarie ; puțin timp după aceea, la 26 februarie, pelerinul din Danjane a prezentat o ușoară febră și o erupție pe față. Datorită vaccinării antivariolice anterioare, boala a evoluat benign, motiv pentru care bolnavul nu a consultat medicul și nu a stat la pat. El fusese vaccinat cu succes în copilărie și apoi revaccinat de trei ori, ultima dată în noiembrie 1971, dar aceste revaccinări se pare că nu au fost urmate de succes (nu au prins). La reîntoarcerea în Iugoslavia el a primit numeroși vizitatori din Danjane și din satele apropiate și a făcut vizite în satele vecine contaminînd astfel 11 persoane, din care 7 în satul Danjane și 4 în alte localități. După cîteva zile de boală, subiecții originari din Danjane au fost spitalizați în două localități învecinate. Unul din bolnavi a fost transferat apoi într-un spital de categorie superioară ; în sfîrșit, a ajuns într-un al treilea spital, la Belgrad, unde a decedat la 10 martie, la 5 zile de la debutul bolii. Numai după ce boala a apărut și la unul din frații săi s-a pus diagnosticul de variolă. Între timp, personalul de spital, bolnavii și vizitatorii din cele 3 spitale au fost expuși infecției.

Izbucnirea epidemică a fost depistată în seara zilei de 14 martie cînd un medic din Prizren (Kosovo), o localitate la 430 km de Belgrad, a semnalat autorităților sanitare superioare suspiciunea de variolă la 3 bolnavi spitalizați. Diagnosticul a fost confirmat prin microscopie electronică și prin proba difuziunii în gel de agar.

Sectorul Kosovo unde au apărut primele cazuri, este o regiune rurală mai puțin dezvoltată. Membrii de familie își fac numeroase vizite, mai ales cu ocazia unor îmbolnăviri. Înainte ca epidemia să

Scanned with OKEN Scanner

fi fost circumscrisă, variola a prins 17 sate în 5 comune, provocînd 125 cazuri de boală. Grație eforturilor intense și bine coordonate, epidemia de variolă a fost jugulată la 11 aprilie, după 8 săptămîni de la apariția primului caz; pînă la sfîrșitul episodului epidemic s-au înregistrat 175 de îmbolnăviri.

Această situație a demonstrat, o dată în plus, dificultățile de diagnostic, în circumstanțele ignorării anamnezei epidemiologice și riscul importului în zonele indemne a unor boli din ariile endemice.

Dacă variola este un exemplu frapant al unei maladii — am putea spune al primei maladii — ce a putut fi pe deplin stăpînită și lichidată, ca urmare a instituirii profilaxiei specifice de masă, nu același lucru se întîmplă cu **holera**, o altă boală cu regim de supraveghere internațională. Există și astăzi riscul potențial ca această boală epidemică, care a alertat omenirea secole de-a rîndul, să poată fi reintrodusă din zonele endemice în teritoriile indemne. Am fost contemporanii configurării celei de a 7-a pandemii de holeră cauzată de un vibrion asemănător vibrionului holeric clasic, denumit *Vibrio eltor* după localitatea El Tor unde a fost izolat pentru prima dată, în anul 1905 din scaunele diareice ale unor pelerini musulmani ce tocmai se întorceau de la Mecca. De altfel, în istoria maladiilor transmisibile, pelerinajul de la Mecca, o adevărată stație releu dintre Bengal și Egipt, s-a înscris ca generator de epidemii de holeră, pestă și variolă (19).

Multă vreme vibrionului *eltor*, considerat ca un microorganism cu patogenitate condiționată, nu i s-a acordat importanța cuvenită, pentru ca, începînd cu anul 1961, se înregistreze focare epidemice de holeră cu *V. eltor* în Asia de Sud-Est, cu tendința de expansiune, (fig. 1) astfel încît, în anul 1970, holera *eltor* se găsea la porțile Europei, ca și într-un trecut nu prea îndepărtat, cînd populația acestui continent plătise un greu tribut valurilor pandemice determinate atunci de *Vibrio cholerae*, acel microorganism pe care Robert Koch îl izolase în 1893 în Egipt, iar apoi, un an mai tîrziu, în Delta Gangelui și a Brahmaputrei, leagănul de odinioară și de totdeauna al holerei clasice, cu aspectul ei tot atît de sumbru ca și al variolei.

Într-adevăr, situația holerei în vara și toamna anului 1970 a stîrnit o legitimă îngrijorare în țările vecine continentului asiatic. În lunile august, septembrie și octombrie 1970, cazuri sporadice și focare de holeră *eltor*, mai mult sau mai puțin extensive, s-au semnalat în Orientul Apropiat și Mijlociu, în Turcia și Cehoslovacia, în unele țări africane. Prezența holerei la sud de Sahara, nemaiîntîlnită de 100 de ani, a ridicat și ridică încă numeroase probleme. În Africa occidentală, pescarii și negustorii au jucat rol preponderent în pro-

Scanned with OKEN Scanner

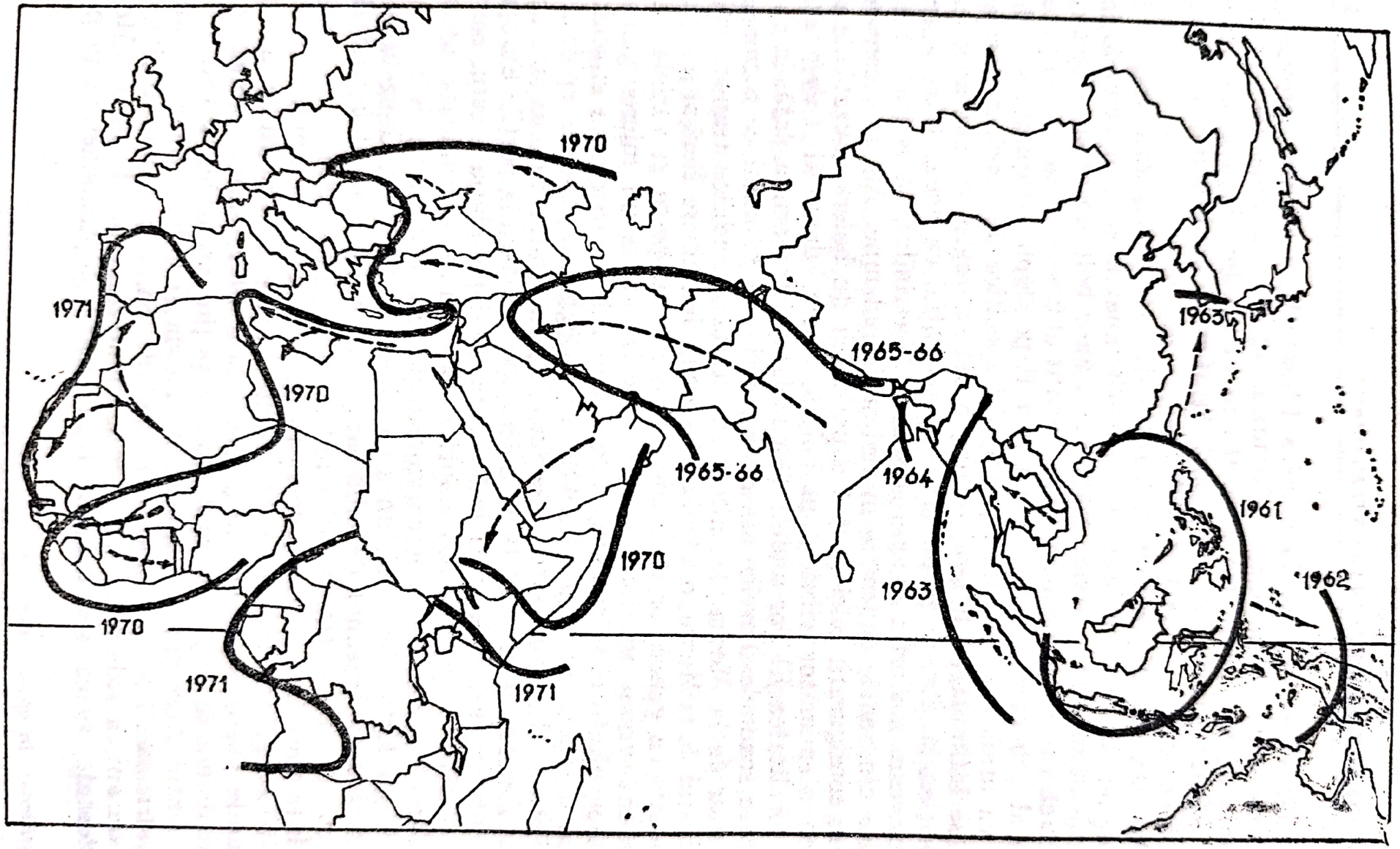

Fig. 1
Tendințele de propagare a holerei în lume 1961—1971 (după O.M.S.).

Scanned with OKEN Scanner

pagarea holerei, de-a lungul apelor și căilor maritime; de asemenea nomazii și traficanții.

În Europa, după 1970, holera *eltor* a determinat epidemii importante în sudul Italiei (1973), în Portugalia (1974) și Spania (1979) precum și cazuri secundare, — de import — în Franța, R.F.G., Anglia, Suedia, Olanda, Elveția. În S.U.A. a fost înregistrat un mic episod epidemic, primul de acest gen survenit în partea continentală a țării, de la debutul pandemiei actuale, determinat de consumul de crab. Situația holerei în intervalul 1974—1978 este redată în tabelul II (14).

TABELUL II

Situația globală a holerei 1974—1978
(după O.M.S.)

	1974	1975	1976	1977	1978
Numărul țărilor care au raportat holera	40	29	27	35	40
Numărul țărilor nou infectate	4	1	—	3	8
Număr cazuri	110 890	92 123	66 020	58 087	74 632

Cum se explică această tendință de expansiune a holerei *eltor* dincolo de granițele ariei sale de endemicitate ? Intervin și aici un număr de factori favorizanți, printre care amintim mișcările de populație, emigrările, turismul în continuă dezvoltare, comerțul larg și diversificat cu variate produse alimentare. Dar, deosebit de importante sînt caracteristicile ecologice ale vibrionului *eltor*, mai dotat se pare din punct de vedere biologic decît vibrionul holerei clasice, în ceea ce privește supraviețuirea în mediul extern, cît și faptul că în holera *eltor* există o remarcabilă diversitate de forme clinice, de la forme cu simptomatologie brutală și evoluție severă, pînă la forme diareice benigne, forme abortive, alături de numeroase infecții subclinice, asimptomatice, care scapă depistării. Forma minimă de boală — sub aspectul unei simple indigestii — este relativ frecventă în zonele endemice din Asia (3, 18).

Ceea ce complică și mai mult acțiunile profilactice și limitează posibilitățile de supraveghere a izvoarelor de infecție este prezența — în holera *eltor* — a numeroșilor purtători aparent sănătoși din anturajul bolnavului. Iată de ce, holera poate pătrunde în orice țară, cu

Scanned with OKEN Scanner

toate campaniile de imunizări practicate cu ajutorul vaccinurilor disponibile pînă în prezent și a altor măsuri preventive (4).

Eficacitatea și inocuitatea chimioprofilaxiei nu sînt suficient dovedite pentru a justifica aplicarea necontrolată ; există, în plus, un factor de risc, pentru indivizi și colectivitate, prin apariția enterobacteriilor farmacorezistente. O astfel de situație s-a înregistrat, nu de mult, în Tanzania, în cursul celei de a patra epidemii de holeră din această țară, care a debutat în octombrie 1977. Astfel, utilizarea terapeutică și profilactică a tetraciclinei a dus la apariția și difuziunea rapidă a rezistenței tulpinilor de *Vibrio cholerae* față de acest antibiotic, în diferite regiuni ale acestei țări (17). Testele practicate cu ajutorul tehnicilor genetice curente au pus în evidență existența unui plasmid de rezistență transferabilă, denumit pUN 100, ce conferă rezistență față de tetraciclină, ampicilină, sulfamide, cloramfenicol, kanamicină și streptomicină. Propagarea rezistenței la tetraciclină în întreaga țară reprezintă un exemplu elocvent de modul în care rezistența la agenții antimicrobieni, legată de prezența unui plasmid, poate să apară ca urmare a presiunii de selecție prin profilaxia de masă cu tetraciclină. Se pare că situația din Tanzania reprezintă unul din primele exemple ale unei importante epidemii cauzată de tulpini de *V. cholerae* purtătoare de plasmide de rezistență. Apariția unei antibiorezistențe multiple la tulpinile de *Vibrio cholerae*, din grupul 0—1 a fost semnalată de curînd, în 1980, în Bangladesh.

Trebuie să admitem — pe baza experienței din ultimii ani a multor state europene — că deși este imposibil de a preveni introducerea holerei într-o țară se poate frîna propagarea ei. Astfel există un consens unanim că holera se răspîndește și se implantează numai în țările unde nivelul de sanitație și de igienă individuală este redus și acolo unde rețeaua sanitară de bază este deficitară, lipsind supravegherea epidemiologică. Aprovizionarea cu apă potabilă în cantități suficiente, un nivel ridicat de igienă alimentară și sisteme corespunzătoare pentru evacuarea reziduurilor fecaloide pot face ca o țară să nu fie receptivă la holeră.

Pe de altă parte, s-a verificat încă o dată, în ultimii ani, că obligativitatea prezentării Certificatului internațional de vaccinare antiholerică nu conferă decît un sentiment de înșelătoare siguranță.

Pesta este cea de a treia boală care, alături de variolă și holeră, a îngrozit omenirea secole de-a rîndul. Și aici au jucat rol migrațiile popoarelor, războaiele, deplasările și aglomerările de populație cu ocazia marilor calamități, călătoriile pe uscat și pe mare. Este cunoscut faptul că țara noastră nu a fost scutită de acest flagel în decursul

Scanned with OKEN Scanner

timpurilor. Situată la răscrucea marilor drumuri ale popoarelor migratoare, ale caravanelor cu mărfuri din Orient, Țările Române au avut de suferit de pe urma ciumei pînă în anul 1830. Deși de mulți ani pesta nu a mai fost semnalată în Europa trebuie să arătăm că această zoonoză mai persistă printre animalele sălbatice în anumite zone ale globului — sub formă de focare naturale cu transmitere accidentală la om. Astfel există focare enzootice de ciumă printre rozătoarele sălbatice în diferite zone ale continentului asiatic, în unele țări africane, ca și în cele două Americi ; unul din aceste focare se află în S.U.A., îndeosebi în statul California iar altul în America de Sud (Bolivia, Brazilia, Ecuador, Peru).

Focarele naturale sînt întîlnite în anumite zone unde există condiții ecologice favorabile supraviețuirii timp îndelungat a agentului etiologic și unde epizootiile alternează cu perioade de liniște, fără aport infecțios exterior. Din aceste zone, pesta poate difuza în afară, constituindu-se așa-zisele zone cu pestă temporară, în urma migrării și a invaziilor diverselor categorii de rozătoare în zonele locuite de om. În diferite regiuni ale globului, zeci de specii de rozătoare constituie rezervoare naturale pentru infecția pestoasă. Dintre rozătoarele sinantrope șobolanii sînt rezervoare de infecție și agenți de vehiculare ai bacililor pestoși. Pesta poate fi trecută dintr-o țară în alta de către șobolanii aflați în calele vapoarelor sau în vagoanele de cale ferată. Pentru om, pericolul infecției pestoase este foarte mare în aria focarului și anume în momentul culminant al epizootiei cînd acesta vine în contact cu rozătoarele, fie prin activitatea sa (vînătoarea rozătoarelor pentru blană sau spre a-i servi drept hrană, prospecțiuni geologice, expediții geografice etc.), fie prin condițiile de trai (19).

În zonele endemice, medicul practician trebuie să aibă mereu în minte suspiciunea de pestă la bolnavii cu febră și limfadenopatii sau cînd se semnalează numeroase cazuri de pneumonie (5).

O atenție deosebită trebuie acordată supravegherii focarelor naturale, prin examene bacteriologice a rozătoarelor și ectoparaziților lor, înregistrarea la timp a înmulțirii excesive a rozătoarelor și a migrării acestora, ca și pazei porturilor și regiunilor de graniță în ce privește importul pestei. Toate accstea trebuie dublate de acțiuni de lichidare a rozătoarelor și ectoparaziților lor.

În intervalul 1969—1978 pesta a fost semnalată în următoarele țări africane : Angola, Guineea Ecuatorială, Kenya, Lesotho, Jamahiria arabă libiană, Madagascar, Mozambic, Namibia, Africa de Sud, Zimbawe, Republica Unită Tanzania, Zair. În Asia, cazuri de pestă umană au fost înregistrate — în aceeași perioadă — în Bir-

Scanned with OKEN Scanner

mania, Kampuchia Democrată, Indonezia și Vietnam iar în cele două Americi, în Bolivia, Brazilia, Ecuador, Peru și S.U.A. (15).

Redată cu fidelitate în „Gran Canaria", una din cărțile medicului A. J. Cronin, **febra galbenă** este o boală infecțioasă acută din grupul arbovirozelor cu manifestări endemo-epidemice în unele arii geografice din Africa și America de Sud și care a cauzat sute de mii de victime. Originea bolii este și astăzi disputată. Se consideră că febra galbenă ar proveni din Africa, deși există dovezi asupra prezenței ei pe continentul american înainte de descoperirea acestuia. Infecția ar fi fost trecută apoi peste Atlantic de către corăbiile care au ajuns în Insulele Canare și Insulele Capului Verde, propagîndu-se de acolo pe coasta vestică a Africii. Această zonă geografică unde băștinașii, ca și maimuțele, au o rezistență naturală față de virusul amaril, a fost considerată ca „cimitir al omului alb", febra galbenă împreună cu malaria, făcînd ravagii printre europeni. Ar fi de amintit că febra galbenă reprezintă un exemplu ilustrativ, la fel ca și variola și holera, privind răspîndirea bolilor infecțioase într-o lume în continuă mișcare. Într-adevăr, legăturile comerciale ale țărilor europene cu coloniile din Africa și America, în secolele XVII, XVIII și XIX au dus la extinderea febrei galbene. Treptat însă, pe măsura cunoașterii mecanismului de transmitere, a luptei împotriva vectorului, a realizării și aplicării profilaxiei specifice de o deosebită eficiență, febra galbenă a scăzut ca incidență, restrîngîndu-și în același timp aria de răspîndire în funcție de rezervorul extrauman de virus și de biologia agentului vector. În anul 1978, febra galbenă a fost raportată într-un număr de țări din Africa : Ghana, Gambia și din America Latină : Bolivia, Brazilia, Columbia, Ecuador, Venezuela și Peru (16).

În epidemiologia febrei galbene trebuie să se țină seama nu numai de regiunile de endemicitate, dar și de regiunile cu receptivitate amarilă, regiuni în care sînt întrunite toate condițiile pentru a asigura transmisiunea : populație receptivă, specii de animale receptive cu rol de rezervor și agent vector. Există, prin urmare, pericolul potențial al introducerii infecției în zonele cu receptivitate amarilă. Din fericire, lupta antivectorială și protecția oamenilor prin vaccinare reprezintă elemente de bază ale acțiunilor îndreptate împotriva uneia din cele mai redutabile boli în care decesele în formele grave și în unele epidemii — printre europeni — au fost între 50 și 90%.

Trecînd acum la marele grup al **infecțiilor enterice bacteriene** — exceptînd holera despre care am amintit — trebuie să arătăm, că și în zilele noastre, cu tot progresul economico-social și educațional, bolile diareice se plasează printre cauzele de morbiditate și uneori

Scanned with OKEN Scanner

de letalitate în multe din țările lumii, îndeosebi în acelea în curs de dezvoltare. Majoritatea enterobacteriozelor, în speță salmoneloze, shigeloze, infecții cu *E. coli* enteropatogen, ca și acelea determinate de bacterii cu patogenitate condiționată, ultimile întîlnite îndeosebi în spitale, au un caracter cosmopolit, ubicuitar.

Dezvoltarea crescîndă a marilor ferme zootehnice, a comerțului internațional cu produse alimentare, în special a celor de origine animală, industrializarea producției acestora, amploarea traficului internațional de călători — turiști sau muncitori — cu actualele mijloace rapide de transport, au favorizat propagarea, în toată lumea, a infecțiilor intestinale și a maladiilor transmise prin alimente. La acestea se adaugă folosirea în hrana animalelor a concentratelor proteice de origine animală care pot conține, accidental, enterobacterii.

Implicațiile traficului turistic sînt revelatoare în ceea ce privește morbiditatea prin infecții intestinale acute (12). Sindromul gastrointestinal sau „diareia turiștilor", salmonelozele și shigelozele, uneori holera, ca și unele parazitoze, sînt printre riscurile care amenință, în fiecare an, milioane de persoane. Astfel, numai în Europa mai mult de 2/3 din turiștii veniți din țările nordice spre a se bucura de soarele sudului suferă de această diaree — zisă a turiștilor — ale cărei cauze nu sînt total cunoscute, deși deducțiile epidemiologice sînt în favoarea intervenției unor agenți infecțioși în care apa, dar mai ales alimentele, au rol primordial ca factori de transmitere (20).

Dar, în etapa actuală. se pare că salmonelozele, a căror morbiditate este în reală creștere în toată lumea, constituie infecțiile intestinale cele mai importante pentru regiunea europeană. Amploarea salmonelozelor — așa-zis minore — altele decît febra tifoidă și febrele paratifoide A și B, este ilustrată, pe plan epidemiologic și bacteriologic, prin numărul crescînd de serotipuri — peste 2 000 — care au fost individualizate pînă în prezent. Astăzi, cercetătorul care examinează lista cu denumirile serotipurilor de *Salmonella*, clasificate după schema Kauffmann și White, are senzația că se găsește în fața unui adevărat atlas geografic sau catalog filatelic.

Enteritele cauzate de diverse serotipuri de *Salmonella* constituie un capitol de patologie infecțioasă, de particulară și actuală importanță prin amploare, avînd — am putea spune, un caracter pandemic. Nu se schițează nici o tendință de reducere a morbidității, cu toate măsurile igienico-sanitare ce se aplică în prezent. Unele din serotipurile de *Salmonella* se disting prin marea lor frecvența și constanța în timp într-un anumit teritoriu; altele, deși mai rare și mai

Scanned with OKEN Scanner

puțin patogene pentru om, se caracterizează prin aceea că — în unele circumstanțe — își pot exalta virulența, devenind epidemigene.

Este practic imposibil de precizat care este frecvența reală a infecțiilor salmonelozice. Cazurile raportate oficial ar reprezenta — după investigațiile O.M.S. — doar 5—11% din frecvența lor reală, chiar și în țările care dispun de mijloace corespunzătoare de depistare și raportare.

Referitor la alimentele de origine animală ce au fost la originea izbucnirilor epidemice, menționăm carnea, în special carnea tocată, mezelurile, ouăle, cremele, înghețatele, laptele nepasteurizat, carnea de pește și moluște etc. Rolul moluștelor în transmiterea diverselor maladii intestinale, bacteriene, virale sau parazitare, este acum pe deplin stabilit. Nu ar fi decît să ne referim la salmoneloze, holeră, hepatită virală A, enteroviroze. Aceste nevertebrate ajung să filtreze de la 60 pînă la 100 litri de apă pe zi. Ele concentrează și reține în țesuturile lor impurități chimice, bacterii, virusuri, paraziți. Astfel, o moluscă care trăiește într-o apă moderat poluată, în principiu chiar acceptabilă, titrînd 10 coli la 100 ml, ar putea concentra de 1 000 pînă la 10 000 de ori acest contaminant pentru a ajunge la titruri de peste 100 000/ml.

Pentru a ilustra modul în care alimentele intervin în diseminarea unor salmonele vom arăta doar că, datorită largii difuziuni a unor preparate comercializate contaminate cu salmonele, s-au înregistrat epidemii pe scară națională sau internațională. Este cazul mai puțin obișnuit al unei epidemii de gastroenterite în S.U.A. și Canada, la sfîrșitul anului 1973 și începutul anului 1974 și care a fost declanșată de consumul de șocolată produsă de o uzină canadiană, șocolată ce fusese preparată cu boabe de cacao contaminate, importate din Africa.

Numeroase serotipuri de salmonele au fost semnalate în diferite țări ale Europei la persoane care s-au întors din voiaje internaționale (Africa, Asia). Astfel izolările de salmonele în multe din aceste cazuri au putut indica proveniența lor geografică — reușindu-se a se face astfel o idee asupra legăturilor dintre unele serotipuri și unele zone geografice.

Incidența ridicată a purtătorilor asimptomatici de salmonele printre diferitele specii de animale, cît și în cazul unor categorii de populație umană, dificultatea întîmpinată în vederea debarasării acestora de agenții cauzali, rezistența multiplă, transmisibilă, la antibiotice a salmonelelor, sînt factori deosebit de importanți de care trebuie să se țină seama în acțiunile profilactice. Să nu uităm că as-

Scanned with OKEN Scanner

tăzi sîntem confruntaţi şi cu infecţii intraspitaliceşti în care salmonelele joacă un rol deosebit în serviciile de copii, cu mecanisme complexe de transmitere şi că unele din aceste salmonele, dotate cu o remarcabilă farmacorezistenţă, sînt de largă circulaţie, reprezentînd serotipuri de import (ex. *S. agona, S. wien, S. panama, S. saint-paul* etc.).

O menţiune deosebită trebuie făcută asupra episoadelor epidemice de toxiinfecţie alimentară cu salmonele survenite la bordul avioanelor şi vapoarelor, frecvenţa şi extensia lor geografică devenind îngrijorătoare în ultimii ani. Iată de ce Organizaţia Mondială a Sănătăţii şi-a propus şi a realizat în ultimii ani un program de supraveghere a salmonelelor pe scară internaţională, la care participă 30 de laboratoare naţionale de pe toate continentele.

Nu putem încheia această trecere în revistă asupra salmonelozelor fără a aminti şi despre posibilităţile importului febrei tifoide şi febrelor paratifoide din ţările Bazinului mediteranean în ţările nordice ale Europei prin emigranţii angajaţi în întreprinderile industriale, cît şi despre circulaţia în numeroase ţări ale lumii a unor tulpini de *S. typhi* farmacorezistente.

Fenomenul farmacorezistenţei transferabile, descoperit în anii 1959—1960, a complicat în mod foarte serios tratamentul infecţiilor cauzate de enterobacterii obligatoriu sau facultativ patogene. După ce s-au evidenţiat, în Japonia, tulpini de *Shigella* multirezistente, în Marea Britanie a fost descrisă o epizootie de amploare printre viţei, provocată de lizotipul 29 de *Salmonella typhimurium* farmacorezistent, care a determinat numeroase îmbolnăviri umane. Ar fi de amintit epidemia de dizenterie din America Centrală, cauzată de *Sh. dysenteriae* 1, rezistentă la cloramfenicol, streptomicină, sulfamide şi tetracicline şi care a provocat în Guatemala mai mult de 12 000 de cazuri mortale, în 1968—1969, propagîndu-se şi în Mexic (6).

În anul 1972, au fost evidenţiate, în Mexic tulpini de *S. typhi* rezistente la cloramfenicol. Au fost înregistrate mai mult de 10 000 de cazuri de febră tifoidă. Tulpina în cauză, aparţine tipului Vi degradat, fiind rezistentă în afară de cloramfenicol, la tetracicline, streptomicină şi sulfamide. Ulterior, tulpini de *S. typhi* rezistente la cloramfenicol au fost izolate în Asia de sud-est (Vietnam, India, Indonezia), în Chile şi Australia (13).

Ca multe alte boli epidemice – şi care în anumite epoci au îmbrăcat aspect pandemic – **malaria** s-a impus din cele mai vechi timpuri prin numărul mare de îmbolnăviri, procentul de decese, sechelele şi consecinţele economico-sociale. De-a lungul secolelor, frontierele paludis-

Scanned with OKEN Scanner

mului uman s-au modificat, cuprinzînd noi zone cu condiții favorabile transmisiunii naturale și abandonînd altele, în funcție de modificări ecologice, economice și sociale locale (19).

Succesele obținute în combaterea malariei, după cel de al doilea război mondial, permanenta îmbunătățire a chimioterapiei antipaludice și a mijloacelor chimice de luptă antivectorială au mărit speranța în eliminarea endemiei paludice. Impedimente de ordin tehnic, administrativ, social și mai ales financiar, au împiedicat progresul eradicării în zonele în care, datorită condițiilor climatice, transmisiunea malariei are loc în tot cursul anului, iar situația economico-socială și organizarea rețelei sanitare sînt deficitare. Și astăzi o parte apreciabilă a populației globului trăiește endemia paludică, iar în unele teritorii — ex. Africa — malaria deține primul loc printre bolile transmisibile. Zone întinse din Asia de sud și sud-est, cît și teritorii din America Centrală și de Sud, plătesc încă un important tribut de morbiditate în cadrul endemiei paludice.

Prin activitatea sa omul favorizează sau restrînge endemia, cît și importul sau exportul de parazit. Modul de viață nomad, lipsa locuințelor adecvate pulverizărilor cu insecticide remanente, mișcările de populație, din sau spre zona impaludată, reprezintă doar cîteva exemple (1).

Aproape 450 de specii de anofeli au fost recunoscuți, în întreaga lume, ca vectori ai paludismului, iar utilizarea foarte răspîndită a insecticidelor în agricultură a contribuit la apariția rezistenței anofelilor.

Sporirea volumului și vitezei de circulație pe plan internațional, periclitează statutul de zonă indemnă de malarie al teritoriilor în care există condiții pentru dezvoltarea vectorului. Astfel, datorită marilor transformări ale vieții moderne, posibilitatea importului de parazit prin purtători infectați în zonele endemice este din plin posibilă. Într-adevăr, într-o lume în care distanțele s-au micșorat spectaculos, prin folosirea mijloacelor rapide de transport, malaria poate fi introdusă de la mii de kilometri în zonele indemne, erorile de diagnostic fiind posibile dacă se ignorează îndeosebi anamneza geografico-epidemiologică. În acest fel este perfect plauzibil ca îmbolnăvirile de import să genereze cazuri secundare sau izbucniri epidemice. Așa cum s-a putut constata din experiența anilor din urmă, aplicarea incorectă a măsurilor de profilaxie individuală poate determina prelungirea incubației sau starea de purtător asimptomatic de parazit. Datorită particularităților biologice ale speciilor și sușelor de plasmodii se pot înregistra infecții de durată foarte lungă, recăderi după zeci de ani.

Scanned with OKEN Scanner

În Europa, continent în care paludismul a fost eradicat, importul malariei din zonele endemice este astăzi o realitate, o adevărată problemă de sănătate publică. După date publicate de O.M.S., numai în anul 1975 au fost înregistrate 2 402 cazuri în 26 de țări, printre care și România ; cele mai multe cazuri au fost raportate de Portugalia, Anglia și R.F.G. În 85% din cazurile importate între anii 1967 și 1973, victimele erau europeni care au contractat malaria în cursul unei călătorii în zone endemice. În intervalul 1971—1975 au fost înregistrate 151 decese (dintre care 20 în anul 1975) toate imputabile practic întîrzierii în stabilirea diagnosticului și instituirii tratamentului corespunzător. Se afirmă că într-o perioadă de cîțiva ani, mai mulți englezi au murit de malarie în Anglia decît în țările cu endemie paludică. Marea majoritate a cazurilor importate în același interval au provenit din Africa, îndeosebi la sud de Sahara, urmate de țări asiatice și, într-o proporție de 0,4—1%, de țări din America Latină. În aproximativ 1/3 din cazuri parazitul incriminat a fost *P. falciparum*, ceea ce demonstrează că nu au fost respectate de către bolnavi măsurile de chimioprofilaxie indicate, deoarece majoritatea cazurilor de malarie cu *P. falciparum* ar fi putut fi evitate.

Reaprinderea paludismului în Turcia, întîlnită sub forme deosebit de îngrijorătoare în ultimii ani (115 512 cazuri de malarie în 1977), se datorește intervenției mai multor factori printre care : multiplicarea proiectelor de irigații, baraje, rezervoare, bazine, care favorizează proliferarea țînțarilor ; rezistenței vectorului local (*Anopheles sacharovi*) la insecticide, dar și rolul muncitorilor agricoli sezonieri care propagă infecția paludică în interiorul țării (9). Focarul principal de paludism este situat în trei provincii meridionale ale Turciei unde irigarea terenurilor fertile de la Çukurova oferă țînțarului vector condiții favorabile de multiplicare. Extensia recentă a agriculturii și industrializarea acestei zone a generat un aflux de populație și o urbanizare rapidă, anarhică. Există, de asemenea, o populație „flotantă", evaluată la mai mult de jumătate de milion, care în timpul muncilor agricole locuiește, în majoritatea cazurilor, în corturi, în preajma terenurilor în care se recoltează orezul, grîul sau bumbacul. Prin intermediul acestora, se propagă paludismul și alte maladii parazitare nu numai în restul țării dar chiar și peste hotare. Astfel, în R.F. Germania, s-au înregistrat 58 cazuri de paludism provenind din Turcia, dintre care 56 la cetățeni turci.

Edificatoare este situația paludismului și în S.U.A. (fig. 2). În anul 1977, de exemplu, cazurile de paludism importate au fost contractate în 43 de țări (11).

Scanned with OKEN Scanner

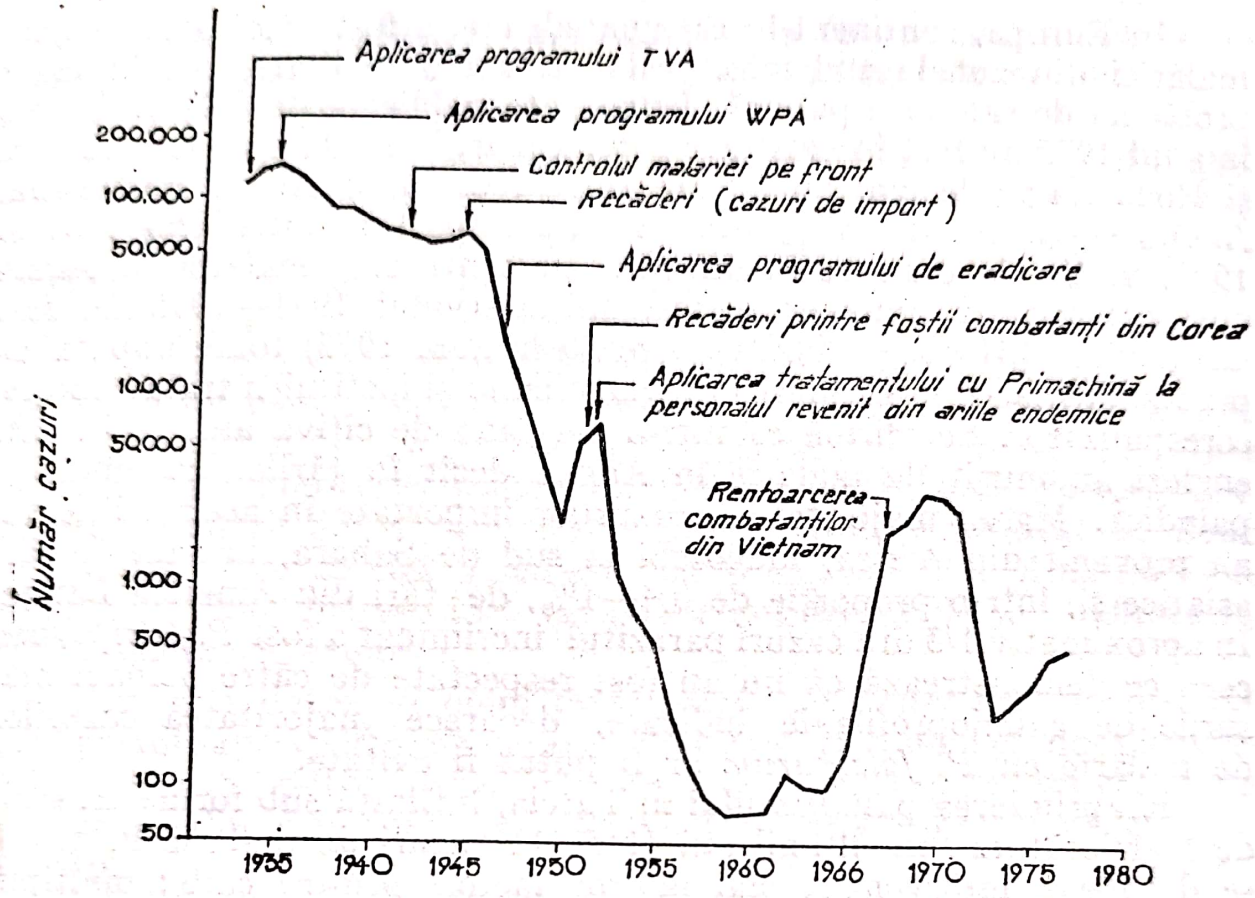

Fig. 2
Malaria în S.U.A. 1935—1977 (După M.M.W.R., sept. 1978).

În sfîrșit, de remarcat faptul că pe plan mondial cît și în țara noastră, riscul importului de parazit este agravat de două aspecte, cu consecințe atît asupra prognosticului bolnavilor cît și epidemiologice : introducerea de sușe rezistente la medicația uzuală pericliteză viața bolnavului, mai ales în infecțiile cu *P. falciparum* sau îl transformă în purtător cvasi-asimptomatic de parazit, în timp ce rezistența anofelilor vectori față de insecticide face foarte dificilă combaterea în vederea anihilării transmisiunii naturale.

Recrudescența **bolilor venerice**, — într-o lume în continuă mișcare — este, de asemenea, o realitate a zilelor noastre. Astfel, începînd din anul 1955 s-a înregistrat în toată lumea creșterea numerică a cazurilor de boli venerice îndeosebi a gonocociei care, se pare că în Europa și S.U.A. — a devenit, după gripă — maladia transmisibilă cea mai răspîndită (fig. 3). Situația s-a complicat din momentul izolării de tulpini de *N. gonorrhoeae* rezistente la penicilină, ca urmare a producerii de penicilinază (betalactamază), enzimă ce distruge penici-

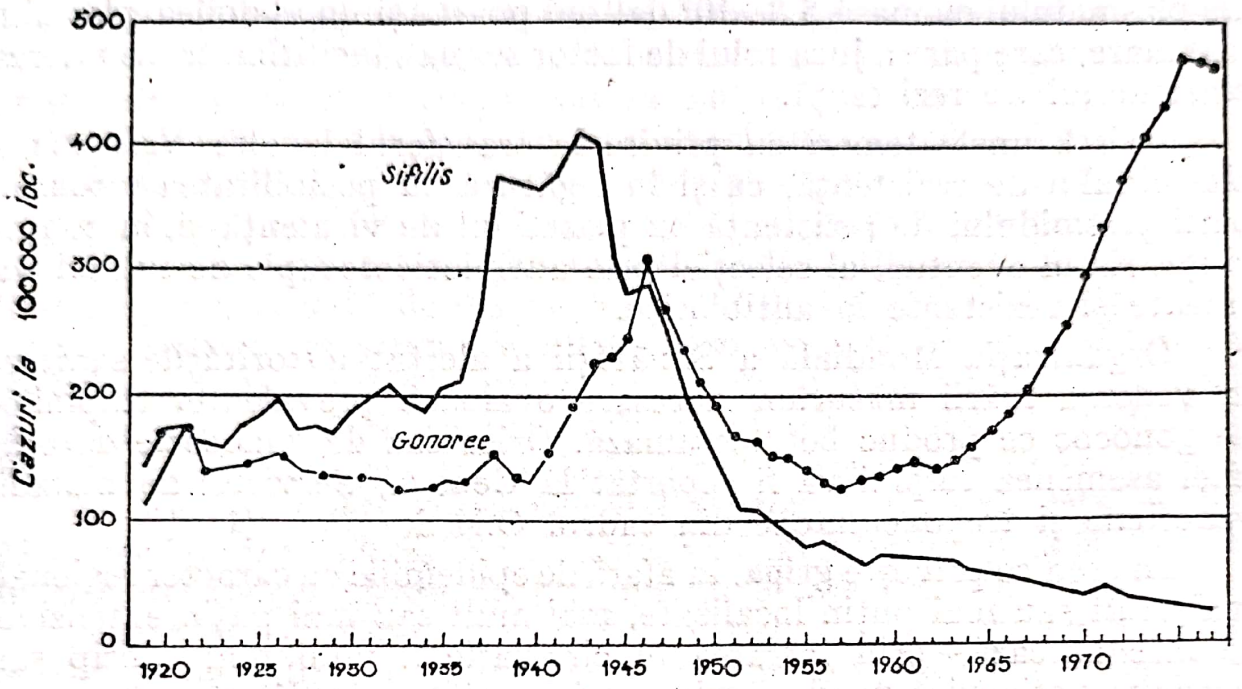

Fig. 3
Morbiditatea la 100 000 locuitori prin gonococie și sifilis în S.U.A. 1919—1977 (după M.M.W.R., sept. 1978).

lina. Aceste tulpini au fost izolate din numeroase țări, printre care: Anglia, Austria, Belgia, Danemarca, Elveția, Olanda, Suedia, Norvegia, Australia, Canada, S.U.A., Filipine, Singapore, Ghana, Japonia, Noua Zeelandă.

Datorită intensității traficului aerian în toată lumea și posibilităților limitate de supraveghere, se consideră astăzi că pretutindeni infecțiile gonococice cu tulpini de *N. gonorrhoeae* rezistente constituie fie o reală problemă, fie una potențială.

S-a demonstrat că gonococii ce produc betalactamază conțin un plasmid transferat de la alte bacterii sub acțiunea factorului presor selectiv reprezentat de ampicilină sau penicilina G. Utilizarea abuzivă a antibioticelor poate crea un mediu favorabil unei astfel de mutații genetice și poate favoriza întreținerea și propagarea de noi mutanți. De notat că plasmidul ce produce betalactamaza în cazul unei tulpini izolate la Londra — care se crede că a fost importată din Ghana — are o greutate moleculară diferită de aceea a plasmidului tulpinilor din Extremul Orient, de unde deducția că plasmidele pot avea origini diferite. Ar circula, pînă în prezent, cel puțin două tipuri de plasmide cu origini diferite: Asia orientală (masa $=5{,}8 \cdot 10^6$ daltoni) și Africa occidentală (masa $=3{,}2 \cdot 10^6$ daltoni). 43% din tulpinile purtătoare

ale plasmidului cu masă 5,8 . 10^6 daltoni poartă și un al doilea plasmid, mai mare, care pare a juca rolul de factor sexual, facilitînd transmiterea plasmidului de rezistență.

Există unele temeri cu privire la transferul la alte *Neisseria* a plasmidului de rezistență, ca și în legătură cu posibilitatea recombinării plasmidului de rezistență cu plasmidul de virulență și, în consecință, riscul eventual al selecției prin antibioticoterapie de tulpini virulente și rezistente la antibiotice.

Organizația Mondială a Sănătății a alertat autoritățile sanitare în vederea luării măsurilor necesare evaluării prevalenței tulpinilor de gonococ ce produc betalactamază. Orice caz de gonococie datorat unei asemenea tulpini va fi raportat la Geneva, Serviciul de maladii veneriene și treponematoze din cadrul O.M.S.

În ceea ce privește **gripa**, în afară de epidemiile cu caracter regional, mai mult sau mai puțin localizate, mai mult sau mai puțin extensive, se înregistrează—prin intrarea în circulație a unui nou subtip sau variantă antigenică de virus gripal îndeosebi A—manifestări extensive, pandemice, care cuprind rapid întreaga populație a globului ce se găsește descoperită imunologic (19). Viteza de difuziune a noului virus este în strînsă legătură cu mișcările populației, cu legăturile intense și rapide între diversele părți ale globului, ca și de intervenția altor factori favorizanți (condiții economico-sociale, factori meteorologici etc.).

Alături de aceste aspecte sînt de remarcat multe altele, dar ne vom opri la rolul pe care îl joacă animalele (mamifere, păsări, artropode) sălbatice sau domestice în vehicularea diverșilor agenți patogeni. Ne referim la marele grup al **zoonozelor**, din care amintim : tularemia, pesta, febra Q, leptospirozele, ornitoza, febra aftoasă, encefalitele arbovirale, turbarea, în care diseminarea infecției poate fi legată de migrațiile rozătoarelor și a altor animale, de zborul păsărilor călătoare sau de transferul animalelor de fermă dintr-o arie geografică în alta. Am ales pentru exemplificare din acest grup de zoonoze, **turbarea**, cu scopul de a demonstra că și lumea animalelor sălbatice, aflată și ea într-o continuă mișcare, contribuie la răspîndirea, la mari distanțe, a unor boli transmisibile.

Situația creată de cel de al doilea război mondial, a dus la neglijarea măsurilor de combatere și la reapariția enzootiilor și epizootiilor rabice, în Europa, America Centrală și America Latină, ca și în multe regiuni din Africa (2, 7, 10).

Scanned with OKEN Scanner

Se știe că riscul turbării la om este direct legat de incidența turbării la animalele domestice. Se știe, de asemenea, că incidența turbării la animalele domestice și, accidental, la om, este astăzi în relație directă cu incidența turbării la vulpine a căror echilibru ecologic s-a modificat de-a lungul timpului – omul purtînd principala vină – realizîndu-se treptat condiții prielnice apariției enzootiei rabice prin mărirea populațiilor vulpine. Această înmulțire este explicată prin distrugerea predatorilor vulpii, urmată de distrugerea predatorilor prăzilor vulpii. Prin urmare, vulpea are acum o cantitate mai mare de hrană. Calitatea și abundența hranei par să influențeze și numărul de nașteri. În sfîrșit, se apreciază că vulpea comună este mai puțin vînată astăzi decît în trecut pentru blana sa – cel puțin în Europa Centrală și de Vest.

În Europa Centrală, principalul vector al turbării este *vulpea*. Alte specii nu joacă decît un rol secundar și nu intervin, pînă în prezent, în ciclurile independente de transmitere a infecției (8).

Rozătoarele: șobolani, șoareci, veverița (*Sciurus vulgaris*) nu participă semnificativ în epidemiologia turbării. Vulpile s-au adaptat la diverse situații ecologice și avînd în vedere proporția ridicată de reproduceri, densitatea populațiilor vulpine a devenit puternică puțini ani după ce fusese redusă prin turbare și prin aplicarea unor măsuri de luptă cu caracter intensiv.

Cu toate cunoștințele de care dispunem, relative la epidemiologia și ecologia animalelor vectoare, turbarea continuă să cîștige teren în numeroase părți din Europa, datorită unor neadecvate măsuri de luptă antirabică. În Europa se descriu 4 modele epidemiologice ale turbării la animale, în raport cu rezervorul primar de infecție.

1. *Turbarea silvatică*—prezentă în toate țările Europei centrale. Ea și-a făcut reapariția în Danemarca și s-a întîlnit, pentru prima dată în Italia în anul 1977. În aceste țări *vulpile* sînt principalele rezervoare și vectori ai infecției.

2. *Turbarea canină*, prevalentă în sud-estul Europei și Bazinul mediteranean.

3. *Turbarea canină, combinată cu focare de turbare la animalele sălbatice*, așa cum se întîlnește în numeroase țări din estul și sud-estul Europei.

4. *Turbarea arctică*, observată în Groenlanda și în zonele arctice ale U.R.S.S., rezervorul fiind vulpea polară.

Focarul din Europa Centrală este cel mai vast și, de un număr de ani, după cel de al doilea război mondial, a progresat lent spre vest. În drumul său a cuprins țări care de mult timp nu mai înregistraseră

Scanned with OKEN Scanner

cazuri de turbare (Franţa, Danemarca, Belgia, Luxemburg, Elveţia, Austria) (fig. 4).

Pentru a înţelege cum a fost posibil acest recul al turbării în ţările europene, este necesar să arătăm că, de-a lungul timpului, în turbare,

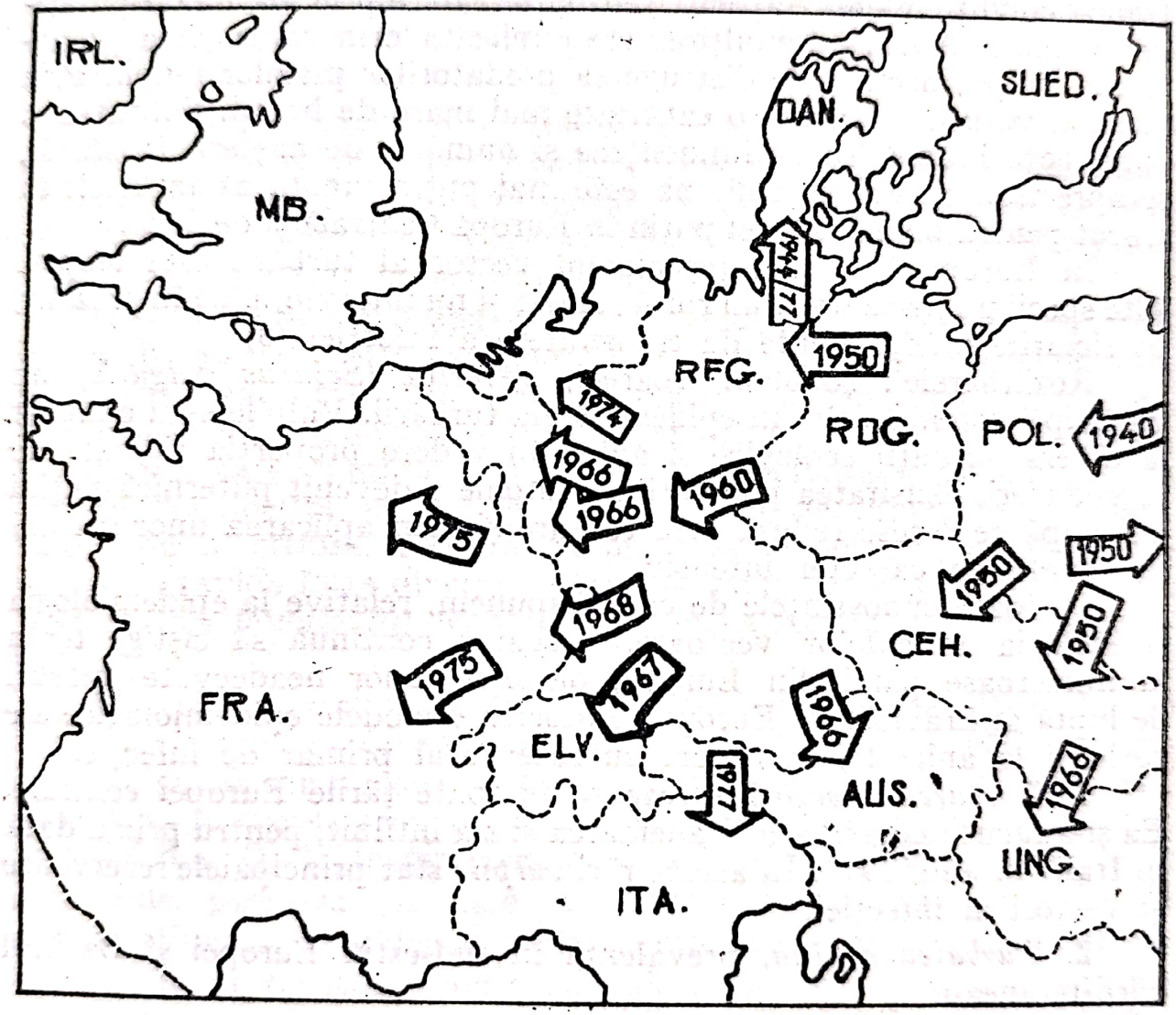

Fig. 4
Răspîndirea turbării silvatice în Europa, 1940—1977 (după O.M.S.).

s-a asistat la schimbarea plăcii turnante reprezentată de animalul dominant ca rezervor al virusului.

Mult timp omenirea a fost confruntată cu turbarea întîlnită predominant la lup, care întreţinea în Europa epizootiile şi enzootiile rabice. A intervenit apoi rolul major al cîinelui, ca rezervor şi vector

al virusului rabic, trecîndu-se de la „turbarea silvatică" la „turbarea citadină" cunoscută și sub denumirea de „turbare de stradă". Astfel, multă vreme a fost valabil aforismul „fără cîini nu există turbare". În sfîrșit, epidemiologia și epizootologia turbării în Europa este legată, în momentul de față, de vulpe, turbarea vulpină fiind o turbare silvatică (19).

Care a fost punctul de plecare al actualei enzootii rabice vulpine? Se consideră că în jurul anului 1920, cu ocazia unei enzootii rabice printre cîinii de tracțiune ai eschimoșilor, s-au îmbolnăvit și vulpile polare. De acolo, în 50 de ani, turbarea vulpină a ajuns în țările europene. Frontul epizootiei a avansat anual cu aproximativ 30 km, iar în spatele frontului epizootic s-a instalat enzootia rabică. În țara noastră și în țările vecine, îndeosebi în U.R.S.S., există acum un important potențial rabigen vulpin, mai ales în zonele nordice și nord-estice, ceea ce constituie un aspect relativ nou în epizootologia și epidemiologia turbării.

BIBLIOGRAFIE

1. MARINOV R.: Aspecte actuale în problema malariei; Rev. Med. Chir. Iași, 1977, 2, 181.
2. ORG. MOND. SANTÉ, BUREAU RÉG. DE L'EUROPE: *Surveillance de la rage et lutte, antirabique*, Rapport sur une Conférence, Francfort-sur le Main, 4—8 Juin, 1968.
3. ORG MOND. SANTÉ: Principes et méthodes de la lutte contre le choléra. Cahiers de santé publique, 1970, 40.
4. ORG. MOND. SANTÉ: Guide technique pour l'établissement d'un système de surveillance du choléra. Relevé épidém. hebd., 1971, 46, 38, 393.
5. ORG. MOND. SANTÉ: Guide technique pour l'établissement d'un système de surveillance de la peste. Relevé épidém. hebd., 1973, 14, 149.
6. ORG. MOND. SANTÉ: Transferable drug resistance in *Salmonella*, in South and Central America. Relevé épidém. hebd., 1974, 8, 65.
7. ORG. MOND. SANTÉ: La rage en Europe. Relevé épidém. hebd., 1978, 9, 61.
8. ORG. MOND. SANTÉ: La rage en Europe. Relevé épidém. hebd., 1978, 10. 69.
9. ORG. MOND. SANTÉ: Flambée de paludisme en Turquie. Chron. O.M.S., 1978, 32, 1, 45.
10. ORG. MOND. SANTÉ: Surveillance de la rage en Europe en 1977. Relevé épidém. hebd., 1978, 34, 255.
11. ORG. MOND. SANTÉ: Surveillance du paludisme. Relevé épidém. hebd., 1978, 46, 333.
12. ORG. MOND. SANTÉ (Bureau régional de l'Europe): *Guide pratique d'hygiène du tourisme*. La santé publique en Europe. Copenhague, 1978.

DISPARIȚIA VARIOLEI, UN VIS DE SECOLE AL OMENIRII

Printre marile flagele ale omenirii variola a ocupat, fără îndoială, unul din locurile de frunte. Semnalată, în Asia și Africa, cu mai bine de un mileniu î.e.n., această viroză eruptivă foarte contagioasă și de mare gravitate — cunoscută și sub denumirea de vărsatul negru — a provocat, de-a lungul secolelor, multe victime. Obrazul mumificat al Faraonului Ramses al V-lea, mort în anul 1160 î.e.n., poartă urmele ravagiilor unei boli, a unei mari suferințe; aceasta este variola spun unii istorici ai medicinei. În anul 1122, chinezii o numesc „Tai-tou". Scrierile din acele vremuri arată că imperiul chinez a cunoscut o foarte grea epidemie de variolă cu 80 de ani mai tîrziu.

Variola a cauzat mari pierderi în vieți omenești în puternicul Imperiu Roman, contribuind la grăbirea descompunerii Romei, paralizîndu-i viața politică și socială. Abisinienii vehiculează boala la Mecca în anul 569 e.n., aproape în aceeași epocă cu nașterea lui Mahomed.

În anul 570, Episcopul Marius, un cunoscut cronicar, referindu-se la epidemia de variolă din Franța și Italia spunea : „A fame, variolae et bello, libera nos Domine" („De foame, variolă și război apără-ne pe noi Doamne").

În timpul invaziei Sarazinilor, variola pătrunde în Spania și de acolo, în multe alte țări din Europa.

Anii se scurg și variola cuprinde treptat largi teritorii, odată cu marile expediții. Întoarcerea în Europa a cruciaților în anul 1096, războaiele, dezvoltarea și suprapopularea orașelor, lipsa măsurilor de igienă, au favorizat extinderea epidemiilor. Rătăcirile pe mare ale genovezilor și portughezilor, mînați de „febra mirodeniilor", au dus și la răspîndirea variolei. Istoria marilor descoperiri geografice și a cuceririi de noi teritorii este strîns legată de extinderea bolilor epidemice, variola făcînd și ea ravagii în colonii. Astfel, în 1520, conchistadorii spanioli introduc variola în America; în cursul epidemiei

Scanned with OKEN Scanner

ce a urmat, 3 milioane și jumătate de mexicani și-au găsit moartea datorită acestui flagel.

Istoria medicinei este din plin presărată cu date privind milioanele de victime ale variolei în secolele XVII—XIX. Nu au fost cruțate nici populațiile din teritoriile izolate sau aflate la mari depărtări; boala a fost introdusă, pe uscat sau pe mare, de către caravanele negustorilor, prin călători, pelerini, armate invadatoare sau de către marinari (13).

Se apreciază că în secolul al XVII-lea au fost decimați de variolă 60 de milioane de europeni. Figuri celebre au fost victimele acestei boli în secolele XVII și XVIII : Maria a II-a Stuart, Ludovic al XV-lea, Împăratul Petru al II-lea al Rusiei.

Cîteva exemple privind extensia și gravitatea bolii în secolele XVIII și XIX sînt edificatoare.

În 1707, în Islanda, în cursul unei epidemii, au murit de variolă 18 000 de persoane, ceea ce reprezintă 31% dintr-o populația de 57 000 de locuitori. Cum o parte din această populație se considera ca fiind imunizată, datorită epidemiilor anterioare, se apreciază că indicele de decese prin variolă ar putea fi considerat în jur de 50%.

În anul 1721, nava „Calul de mare" își arunca ancora în portul Boston. Variola se declanșase la bord. Din 11 000 de locuitori ai orașului de pe acea vreme, s-au îmbolnăvit mai mult de jumătate. Un alt exemplu : în 1776, dintr-un efectiv de 10 000 de soldați din armatele lui Washington, 5 500 au contractat variola.

Asupra gravității variolei, ivită printre indieni, citățm cîteva însemnări din epidemia ce a bîntuit în anul 1837 : „Boala lovește pe individ și-l ucide în cîteva ore. Curînd după moarte, corpul devine negru, se umflă pînă ajunge la triplu de volum. Medicii sînt fără putere și spitalele fără utilitate, muncitorii nu fac altceva, săptămîni întregi, decît să îngroape morții".

Începutul secolului XX este marcat de o severă epidemie de variolă, mai întîi în Anglia, apoi în alte țări din Europa și Asia. Treptat, după primul război mondial, variola a dispărut din Europa și America de Nord, ca urmare a măsurilor preventive aplicate. În țara noastră ultima epidemie de variolă a fost în anul 1919, cu 20 000 de îmbolnăviri și 5 134 decese.

După cum a rezultat, variola este una din cele mai severe boli putînd determina o letalitate de peste 50% în *variola majoră*, fără a mai lua în considerație numărul mare de sechele grave : orbire, surditate, ca și cicatricele inestetice de pe față ce nu se șterg toată viața.

Scanned with OKEN Scanner

Virusul variolei se elimină de la bolnav prin secreţiile nazofaringiene, expectoraţii, sînge, leziuni ale tegumentelor (vezicule, pustule, cruste), materii fecale, urină. Răspîndirea bolii se face cu mare uşurinţă, prin picăturile de secreţie faringiană pe care le proiectează direct un bolnav, sau prin intermediul obiectelor contaminate (lenjerie, veselă, jucării). Virusul rezistă mult timp în praf şi în secreţiile uscate ale bolnavilor menţinute la temperatura camerei. Acesta persistă 60—70 zile în lenjeria contaminată. O cameră care a fost ocupată de un bolnav de variolă rămâne contaminată mai multe zile după părăsirea ei de către bolnav. Mărfurile nedezinfectate şi efectele poştale pot juca oarecare rol în vehicularea virusului variolic.

În propagarea variolei, în masa populaţiei, intervin factori socio-economici : aglomeraţiile, formele tradiţionale de îngrijirea bolnavilor, obiceiurile funerare, mişcarea populaţiei nomade, fluctuaţiile de muncitori sezonieri, tîrgurile, pelerinajele.

Boala apare sub două forme : *variola vera*, variola majoră despre care am amintit, şi *variola modificată*, variola minoră sau alastrimul (4). În variola comună diagnosticul este precizat, în peste 90% din cazuri, ţinîndu-se seama de simptomatologia clinică : debut brutal, cu rahialgii, febră ridicată, fenomene nervoase, uneori hemoragice, erupţie într-un singur puseu, cu elemente eruptive uniforme în acelaşi stadiu evolutiv (papule, vezicule, pustule, cruste), avînd un caracter centrifug. Formele clinice sînt foarte variate : forme atenuate, forme fruste, atipice, greu de recunoscut, care apar la persoane vaccinate sau în cazul reîmbolnăvirilor, precum şi forme clinice, grave, ca forme hemoragice, variola confluentă sau variola fulminantă (12, 13, 14).

În faţa acestei boli grave, care prin letalitatea crescută a contribuit, de-a lungul secolelor, la scăderea indicilor demografici, au fost încercate diferite mijloace de apărare, printre care metoda „variolizării".

Această metodă empirică de imunizare consta în inocularea la persoane sănătoase a însuşi agentului cauzal al bolii, virusul variolic, prezent în puroiul din pustulele variolice, determinînd, pe cît posibil, o formă uşoară de boală. Ea a fost practicată în diferite moduri, mai întîi de chinezi şi indieni ; întîlnită apoi pe ţărmul Mării Caspice, ajunge la Constantinopol de unde este introdusă în Anglia, la începutul secolului XVIII, de dr. Maitland şi de către Lady Montagu, soţia ambasadorului englez în Turcia. Variolizarea a fost privită cu rezerve deoarece procedeul nu era lipsit de pericol ; alături de forme benigne de variolă, urmate de instalarea imunităţii, persoanele

Scanned with OKEN Scanner

supuse variolizării puteau contracta o boală gravă, uneori letală, transmiţînd virusul altor persoane (în ultimii ani s-a constatat că unele focare epidemice de variolă din Etiopia au fost generate tocmai prin procedeul variolizării).

Către sfîrşitul secolului al XVIII-lea, omenirea a fost martora unei realizări epocale : practicarea primei imunizări ştiinţifice artificial-active, graţie medicului englez Edward Jenner. Este meritul acestui medic de ţară din Berkeley, Comitatul Gloucester, elev al celebrului chirurg John Hunter, de la Spitalul Saint Georges din Londra, de a nu fi ignorat, în calitate de variolizator, observaţiile empirice cu privire la faptul că indivizii care contractau vaccina-variola vacilor (cowpox) erau protejaţi împotriva virusului variolei umane (smallpox), fapt atestat ulterior, prin existenţa unei imunităţi încrucişate între virusul vaccinei şi virusul variolei umane.

Şi iată că, la 14 mai 1796, are loc experienţa crucială : prima vaccinare antivariolică ce avea să deschidă o nouă eră în profilaxia specifică a bolilor infecţioase, în general şi, fără îndoială, în variolă în mod cu totul deosebit. În această zi memorabilă, copilului James Phips, în vîrstă de 8 ani, i s-a inoculat lichid din pustulele vaccinale, de pe mîinile unei tinere mulgătoare, Sarah Nelmes. Proba decisivă are loc la 1 iulie a aceluiaşi an, cînd micului James Phips i se inoculează puroi din pustulele variolice. Acesta se arată refractar infecţiei naturale.

Doi ani mai tîrziu, în 1798, Edw. Jenner publică la Londra un mic volum, de 60 de pagini, intitulat : *„An inquire into the causes and effects of variolae-vaccinae"*, „încurajat de speranţa că această metodă va deveni în mod esenţial binefăcătoare pentru omenire".

După ani de lupte, metoda jenneriană a înlocuit metoda variolizării şi a reuşit să cucerească marele public, extinzîndu-se în toată lumea. An de an, ca urmare a imunizărilor de masă, aria de extindere a variolei s-a restrîns din ce în ce mai mult, pînă la dispariţie.

Pînă către sfîrşitul secolului al XIX-lea, virusul destinat vaccinării era prelevat din pustulele persoanelor vaccinate şi introdus apoi, după scarificarea pielii braţului, la persoanele supuse imunizării. Acest procedeu, era plin de riscuri, printre altele şi prin posibilitatea transmiterii spirochetei sifilisului sau a virusului hepatitei B. Pentru a avea cantităţi mari de virus vaccinal s-a apelat la inocularea pe pielea de viţel, în prealabil scarificată. Astfel, vaccinul variolic clasic este un dermovaccin, reprezentînd o suspensie glicerinată de virus vaccinal viu din conţinutul pustulelor obţinute pe pielea flancurilor abdominale de viţel. În scopul asigurării stabilităţii vaccinului

Scanned with OKEN Scanner

s-a trecut, în ultimul timp, la obținerea de vaccinuri variolice liofilizate.

Ne aflăm acum în fața unui eveniment deosebit ; variola, unul din marile flagele ale omenirii, boală care a cauzat milioane și milioane de victime va dispare pentru totdeauna.

Pînă nu de mult, variola mai persista sub formă endemică în zone din Asia și Africa, importul acestei boli în Europa, ca și pe alte continente, în care această viroză eruptivă fusese lichidată, fiind pe deplin posibil. Astfel, în ultimii 30 de ani, au fost raportate numeroase focare epidemice de variolă de „import" în diferite țări, ultima epidemie fiind înregistrată în februarie-martie 1972 în Iugoslavia.

De fiecare dată, episoadele epidemice au fost declanșate de călători sosiți cu avionul sau cu vaporul dintr-o țară endemică din Asia sau Africa și care, de cele mai multe ori, fiind parțial imunizate, prezentau o formă ușoară de boală, deseori greu de diagnosticat, în absența efectuării unei atente anamneze epidemiologice.

Iată o asemenea situație, întîlnită acum cîțiva ani în Suedia. Un marinar suedez, a cărui certificat de vaccinare antivariolică era la limita valabilității sale, după ce părăsește vaporul său în Australia, se reîntoarce în Europa cu avionul, via Indonezia, India, Pakistan. Ajuns în Suedia locuiește la bunica sa și între timp se îmbolnăvește, făcînd o formă ușoară de variolă, fapt pentru care nu a solicitat asistență medicală. Ulterior se îmbolnăvește și bunica sa care este spitalizată cu diagnosticul de varicelă. Vine apoi rîndul logodnicei marinarului, a sorei sale și a logodnicului ei și, de fiecare dată, diagnosticul a fost același : varicela. Un număr de prieteni și vecini ai familiei se îmbolnăvesc, de asemenea. Abia cînd unul din pacienți decedează se suspicionează diagnosticul de variolă. Unul din bolnavii de variolă, care a fost îngrijit într-un dispensar de dermatologie, a contaminat, la rîndul lui, alți doi bolnavi, dar lanțul contaminărilor nu s-a întrerupt. Au căzut victime ale variolei, bolnavi, infirmiere, personal de îngrijire, membri de familie. Astfel un singur caz benign de variolă, la o persoan ă parțial imunizată — marinarul suedez — a provocat 25 de cazuri secundare, cu 5 decese.

În variolă — ca și în alte viroze eruptive ca rujeola sau rubeola — rezervorul primar de infecție al agentului ei cauzal este numai omul și anume : omul bolnav ; nu există purtători sănătoși de virus. Prin urmare, această boală trebuie să dispară odată cu vindecarea ultimului subiect infectat. Pe de altă parte vaccinarea antivariolică reprezintă măsura fundamentală nu numai pentru prevenirea variolei

Scanned with OKEN Scanner

dar și mijlocul sigur de a realiza eradicarea, fapt demonstrat din plin prin rezultatele obținute în anii care au trecut. Absența populației receptive, ca urmare a realizării unui fond de imunitate colectivă, a constituit premisa transformării posibilității în realitate și anume: lichidarea focarelor endemice de variolă, prin întreruperea lanțului procesului infecțios: om bolnav-om receptiv.

Primul impuls referitor la posibilitatea eradicării variolei a venit din partea organizației sanitare panamericane (Organizația Panamericană a Sănătății) care a decis, în 1950, să lichideze variola în America.

În anul 1958, U.R.S.S. propune realizarea unui program mondial de eradicare al variolei, program ce a fost adoptat la a XII-a Adunare Mondială a Sănătății din anul 1959. Deoarece țările cu endemie variolică, nu dispuneau decît de fonduri limitate, primele rezultate au fost decepționante.

La a XIX-a Adunare Mondială a Sănătății (Geneva, 1966) s-a decis instituirea unui program intensificat de eradicare pe termen de 10 ani, începînd din anul 1967 (1, 2, 15).

În 1967, primul an al programului mondial de eradicare al variolei, această viroză eruptivă era încă endemică în 33 de țări. În perioada premergătoare instituirii programului de eradicare, variola înregistrează anual sute de mii de cazuri, cu zeci de mii de decese, marea majoritate fiind declarate în țări asiatice subdezvoltate. Astfel, între anii 1970 și 1974, au fost raportate la O.M.S. peste 400 000 de cazuri de variolă provenind îndeosebi din India, Afganistan, Bangladesh, Indonezia și Nepal.

Treptat, variola a dispărut din Asia, ultimele cazuri de variolă majoră fiind înregistrate în următoarea ordine cronologică:

ianuarie 1972	Indonezia;
iulie 1973	Afganistan;
octombrie 1974	Pakistan;
aprilie 1975	Nepal;
mai 1975	India;
septembrie 1975	Bangladesh

Ultimul caz cunoscut de variolă majoră din întreaga lume a fost depistat la 15 septembrie 1975 în Bangladesh, la o fetiță de 2 ani, Sokina Begun (5).

La 14 decembrie 1977, dr. H. Mahler, directorul general al O.M.S., declara următoarele la Dacca, după ce Comisia internațională, condusă de experți din 9 țări, a semnat certificatul confirmării eradicării

variolei în Bangladesh : „Noi am semnat certificatul de deces al variolei în Asia" (16).

Intensificarea programului mondial de eradicare a făcut să fie lichidate, ulterior, și focarele endemice din țările aflate în cornul Africii : Etiopia, Kenya, Somalia. La 31 octombrie 1977 s-a înregistrat, în localitatea Merca din Somalia de Sud, ultimul caz cunoscut de variolă endemică din Africa (10). S-a ajuns astfel la dezideratul unanim : eradicarea variolei și din Africa, ultimul continent cu variolă endemică, ceea ce înseamnă, în fapt, dispariția variolei de pe întregul glob.

Au trecut de atunci mai bine de 3 ani, ceea ce a permis confirmarea — certificarea — eradicării variolei, care presupune cel puțin 2 ani de supraveghere activă după debutul ultimului caz cunoscut, cu garanția că nu ar mai exista focare nedepistate (focare ascunse) (4). Dovada circulației virusului variolic : prezența cicatricelor variolice la copiii născuți după data încetării transmisiunii.

În scopul stimulării interesului pentru supravegherea circulației virusului variolic, prin Rezoluția W.H.A. 31.54 a Adunării Mondiale a Sănătății din anul 1978, Directorul general al O.M.S. a instituit o recompensă de 1 000 dolari, ce se va atribui primei persoane, care, în cursul perioadei care precede certificarea eradicării mondiale a variolei, va semnala prezența unui caz activ de variolă rezultînd din transmiterea de la persoană la persoană și confirmat prin teste de laborator.

După întreruperea transmiterii naturale, virusul variolic ar mai putea supraviețui încă cel mult 12 luni în crustele provenite de la bolnavi de variolă și păstrate în vederea practicării empirice a imunizării antivariolice prin procedeul variolizării, așa cum aceasta s-a mai întîlnit, pînă nu de mult, în țări africane, ca de ex. Etiopia. După acest interval, dacă transmiterea nu se mai realizează, singurul stoc de virus variolic existent în natură ar rămîne numai acela conservat în laboratoarele de specialitate. Astfel, la 28 septembrie 1979 mai existau în lume doar 7 laboratoare care mai păstrau virusul variolic (S.U.A. R.P. Chineză, Africa de Sud, U.R.S.S., Anglia, Olanda). În aceste laboratoare se aplică măsuri riguroase de securitate pentru a preîntîmpina eventualul risc al contaminărilor accidentale, așa cum s-a întîmplat la Londra în 1973 și la Birmingham, în septembrie 1978 (7).

Există unele temeri — se pare nefondate — și anume că după declararea eliminării (eradicării) variolei ar putea ca aceasta să reapară, avînd ca punct de plecare un virus latent, prezent în vechile cicatrice la foștii bolnavi de variolă sau din alte surse. Dovada incon-

Scanned with OKEN Scanner

sistenței acestor temeri, a improbabilității unei eventuale reaprinderi este că, de peste 10 ani, nici un caz de variolă nu a mai fost depistat în fostele teritorii endemice și în care s-a realizat eradicarea. Toate episoadele epidemice de variolă care s-au produs în aceste zone, declarate indemne, au putut fi atribuite, odată stabilită filiația cazurilor, unui călător sosit dintr-o zonă infectată și care a reintrodus boala.

O problemă mult discutată în ultimii ani este aceea a unui eventual rezervor extrauman al virusului variolic. După cum se știe, virusul variolei umane aparține familiei virusurilor *Pox*, împreună cu virusul vaccinei, virusul variolei bovideelor, al șoarecilor și al variolei maimuțelor (*Monkeypox*). Acest ultim virus — care face parte din grupul *orthopoxvirus* a fost izolat, în anul 1959, de către Von Magnus *et al* (3) de la maimuțele *Cynomolgus* aflate în captivitate și care prezentau o maladie eruptivă. De aici denumirea de *monkeypox*. Un alt orthopoxvirus, denumit *whitepox* a fost evidențiat la primate și rozătoare în Zair, în intervalul 1970—1978 (3, 6, 8, 9).

În Africa, între anii 1970 și 1979, au fost depistate 47 de cazuri umane ce prezentau o boală asemănătoare clinic cu variola, în zone în care această viroză eruptivă fusese eradicată, îndeosebi în Zair (17). Agentul cauzal a fost monkeypox. Boala se transmite greu de la om la om ; numai într-un număr mic de cazuri a fost posibilă transmiterea secundară în aceeași familie. Printre membrii de familie susceptibili, rata de atac secundară a fost sub 4%, față de 30—40% în variolă. De menționat că vaccinarea antivariolică conferă protecție față de infecția cu monkeypox.

Nu se știe care este rezervorul virusului monkeypox, dar el se situează, fără îndoială, la rozătoare, mai curînd decît la maimuțe.

Sursa cazurilor umane de monkeypox rămîne necunoscută. În iunie și iulie 1979 o echipă mixtă Zair/O.M.S./C.D.C. a întreprins cercetări în provincia zaireză Ecuador, acolo unde s-au depistat cele mai multe cazuri umane de monkeypox, în scopul de a cunoaște mai bine istoria naturală a virusurilor monkeypox și whitepox.

Pînă în prezent nu se poate afirma cu certitudine că monkeypox-ul uman ar constitui o problemă de sănătate publică. Cu toate acestea, Comisia mondială pentru certificarea eradicării variolei a recomandat o atentă supraveghere epidemiologică, îndeosebi în Zair, și aprofundarea cercetărilor asupra orthopoxvirusurilor, făcînd apel la tehnica, recent pusă la punct, de analiză a ADN.

Care va fi în viitor atitudinea în materie de vaccinare antivariolică ? La această întrebare Comisia mondială pentru certificarea

Scanned with OKEN Scanner

eradicării variolei consideră că răspunsul este următorul: abolirea vaccinării antivariolice în masa populației; excepție fac cercetătorii din laboratoarele care încă lucrează cu virus variolic sau în circumstanțe cu totul excepționale — și anume: contacții primari și secundari ai unui caz de variolă și personalul medico-sanitar angajat în acțiuni speciale (18).

Ca precauții suplimentare, un număr de țări stochează cantități de vaccin variolic (menținut la —20°C, vaccinul variolic liofilizat rămîne stabil aproape infinit). Pe de altă parte, Organizația Mondială a Sănătății a prevăzut stocarea unei cantități suficiente de vaccin variolic liofilizat, cu care se pot imuniza 300 milioane de persoane.

Organizația Mondială a Sănătății recomandă țărilor membre de a nu mai solicita Certificatul internațional de vaccinare antivariolică (11). Într-adevăr, eradicarea variolei pe scară mondială elimină posibilitatea importului maladiei sau expunerea la infecție a călătorilor în țările în care această virozăeruptivă era endemică cu puțin timp înainte.

În cadrul unei ședințe speciale a celei de-a XXXIII-a Adunări Mondiale a Sănătății, din luna mai 1980, s-a anunțat oficial, la Geneva, că în întreaga lume a fost eradicată variola (Rezoluția W.H.A. 33.3 din 8 mai 1980).

În programul mondial de eradicare al variolei au fost angajați mai mult de 600 de funcționari și consultanți O.M.S. din 51 de țări și peste 150.000 de lucrători sanitari.

Costul eradicării variolei, de la declanșarea campaniei intensificate, pînă la certificarea eradicării variolei pe scară mondială, a fost estimat la aproximativ 300 de milioane de dolari. Aceste cheltuieli vor fi din plin rambursate, prin economiile ce se vor realiza după abolirea vaccinării antivariolice. Astfel, de ex., într-un studiu făcut în S.U.A. în anul 1968 s-a arătat că numai această țară cheltuia anual 150 milioane de dolari pentru vaccinări și carantină.

În cazul importului variolei din zonele endemice unele țări indemne de variolă ca Anglia, Suedia, R.F.G., Iugoslavia, pe lîngă pierderile omenești au plătit un greu tribut, cheltuind sume enorme în vederea jugulării episoadelor epidemice. Se apreciază că, pe plan mondial, vor fi economisiți anual în jur de 2 miliarde de dolari.

Eradicarea variolei va rămîne înscrisă în istoria medicinei ca un exemplu frapant de modul în care cuceririle științei, conjugate cu efortul colectiv, pot fi puse în slujba ocrotirii sănătății.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. BENENSON S. A. (editor): Smallpox în: *Control of communicable diseases in man* ed. 12, Interdisciplinary Books, Pamphlets and Periodicals for the Professional and the Layman, 1975.
2. HENDERSON D. A.: La variole. Etude clinique, épidémiologique et immunologique. Méd. Hyg. (Genève), 1973, 1054, 709.
3. HENDERSON A. A., ARITA I.: Monkeypox et éradication de la variole. Chronique O.M.S., 1973, 27, 4, 155.
4. ORG. MOND. SANTÉ: *Comité d'experts de l'éradication de la variole.* Deuxième rapport (no. 493), (Genève) 1972.
5. ORG. MOND. SANTÉ: Surveillance de la variole. Relevé épidém. hebd., 1975, 50, 46, 393.
6. ORG. MOND. SANTÉ: Surveillance de la variole. Relevé épidém. hebd., 1978, 53, 18, 125.
7. ORG. MOND. SANTÉ: Surveillance de la variole. Relevé épidém. hebd., 1979, 54, 1, 1.
8. ORG. MOND. SANTÉ: Surveillance de la variole. Relevé épidém. hebd., 1979, 54, 18, 137.
9. ORG. MOND. SANTÉ: Surveillance de la variole. Relevé épidém. hebd., 1979, 54, 39, 297.
10. ORG. MOND. SANTÉ: Sans variole, 26 oct. 1977 au 26 oct. 1979. Relevé épidém. hebd., 1979, 54, 43, 329.
11. ORG. MOND. SANTÉ: Certification de l'éradication de la variole. Relevé épidém. hebd., 1980, vol 55, 1, 3.
12. PĂUN L.: Variola în: *Boli infecțioase tropicale.* Edit. Medicală, București, 1979, 52
13. TEODOROVICI Gr.: Variola în: *Epidemiologia bolilor transmisibile,* Edit. Medicală, București, 1978, 196.
14. TUDOR V., STRATI I.: *Variola. Holera,* Edit. Militară, București, 1970.
15. W. H. O.: Smallpox surveillance în: *A technical manual on surveillance of selected communicable diseases* (*prepared* in accordance with Resolutions WHA 22.47 and WHA-22.48, Boston, U.S.A., 1969).
16. * * * Feu la variole en Asie: Chron. O.M.S., 1978, 32, 1, 45.
17. * * * Monkeypox in human-west Africa, M.M.W.R., 1979, 28, 12, 135.
18. * * * *Comité consultatif national de l'immunisation* Déclaration sur la vaccination antivariolique, 14 février, 1979. Rapport hebd. des maladies au Canada, 1979, 5—14, 53.

Scanned with OKEN Scanner

LOCUL INFECȚIILOR NOSOCOMIALE ÎN PATOLOGIA ACTUALĂ

„Dacă aș avea onoarea să fiu chirurg, pătruns cum sînt de pericolele la care ne expun germenii microbieni, răspîndiți pe suprafața tuturor obiectelor în spitale, nu numai că aș respecta o curățenie perfectă, dar după ce mi-aș spăla mîinile cu cea mai mare băgare de seamă și după ce le-aș supune unui flambaj rapid.... nu aș întrebuința decît vată, pansamente și bureți ținuți în prealabil la o temperatură de 130—150° și n-aș folosi decît apa care a trecut printr-o temperatură de 110—120°".

LOUIS PASTEUR

Au trecut mai bine de 100 de ani de cînd, la 20 aprilie 1878, Louis Pasteur formula principiile asepsiei în memorabila ședință a Academiei de chirurgie de la Paris. Medicina preventivă a cunoscut între timp succese de mare răsunet. Cu toate acestea, infecția bacteriană, virală, fungică, parazitară, rămîne încă pe mai departe — în anumite condiții — o amenințare de temut. Un exemplu dintre cele mai frapante ne este oferit, în zilele noastre, de infecțiile nosocomiale* care reprezintă, după cum afirmă A.H. Wahba (80) : „o permanentă primejdie pentru bolnavi și personalul de spital. Prevenirea, supravegherea și combaterea infecțiilor de spital, constituie astăzi una din marile preocupări ale clinicienilor, microbiologilor, epidemiologilor, specialiștilor în știința mediului înconjurător, administratorilor de sănătate, economiștilor . . . În consecință, problema își păstrează întreaga sa actualitate și numeroase țări sînt în căutarea unor soluții

*) nosocomial : ceea ce aparține de spital, ceea ce este în legătură cu bolile cauzate sau agravate de viața în spital.
nosos = boală ; komeion = a avea grijă.

Scanned with OKEN Scanner

raţionale, bazate pe un program naţional de supraveghere. O.M.S. coordonează unele activităţi în acest domeniu, prin consultări, reuniuni ale unor grupuri de lucru, subvenţii pentru schimb de specialişti ştiinţifici, servicii de informare".

Cu patru secole în urmă, Ambroise Paré, reputat chirurg (1517—1590) care a preconizat ligatura arterelor, înlocuind cauterizarea în amputaţii, descria, printre altele, şi infecţia putridă de *spital*, pe care a pus-o pe seama contagiunii din cadrul spitalului. De atunci spectrul etiologic al infecţiilor nosocomiale, s-a schimbat profund, fără însă ca problema, *per se* să-şi piardă din actualitate (16). Pericolul infecţiilor din epoca preantibiotică a fost înlocuit de noul hospitalism în care rolul dominant îl joacă microorganismele aşa-zis oportuniste, potenţial patogene, multiplurezistente la antibiotice, şi care, în anumite circumstanţe, pot deveni agresive, punînd în pericol viaţa bolnavului (64, 67, 69, 75).

Severitatea infecţiilor oportuniste, în anumite conjuncturi, a determinat numeroase cercetări care au dus, în momentul de faţă, la cunoaşterea istoriei naturale a acestor infecţii. Ele ilustrează, în fapt, existenţa noilor relaţii ecologice dintre microorganismele supuse presiunii selective a antibioticelor, aplicate intensiv în mediul de spital, şi omul bolnav, tarat, la rîndul lui obligat să facă faţă la numeroase alte agresiuni.

Factorii implicaţi în infecţiile nosocomiale. Spitalul modern reuneşte cele trei condiţii necesare apariţiei infecţiei nosocomiale : *terenul receptiv*, prin vîrstă, boală ; *agentul microbian* aparent inofensiv, „condiţionat patogen" ; *căi de acces libere* necesare agentului microbian slab agresiv, pentru a ataca o victimă „facilă". Rezultă astfel „ambianţa microbiană de spital", în care există condiţii pentru selecţia de microorganisme multiplurezistente şi condiţii favorizante pentru implantarea acestora pe organisme deficitare care reprezintă terenul biologic prin vîrstă, boală sau în urma diferitelor intervenţii terapeutice.

Amintim, influenţa favorizantă a vîrstei, prematurităţii, roentgenterapia, terapia cu imunodepresoare şi substanţe citostatice, diverse intervenţii chirurgicale în scop diagnostic sau terapeutic, bolile predispozante : diabetul zaharat, cirozele, limfomul, neoplasmele, boala Cushing, boli virale ; stările de şoc, puerperiul. Caracterul ubicuitar al germenilor oportunişti face posibilă pătrunderea lor în organismul receptiv, atît pe căi naturale cît şi artificiale, tehnicile instrumentale jucînd un mare rol : perfuziile intravenoase, intubaţia traheală sau traheotomia, cateterismul urinar, îndeosebi cînd sonda este fixată „à demeure" etc. (2,72)(tabelul III).

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL III

Infecții intraspitalicești determinate de soluții perfuzabile contaminate
(după D.C.J. Basset, 1971)

Produsul	Microorganisme	Boala	Autori
Sînge	*Enterobacter*	Șoc endotoxinic	Mc. Entegart (1956)
Plasmă umană	*Pseudomonas*	Șoc endotoxinic	Dykes (1952)
Glucoză Ringer	*Kl. pneumoniae* *Enterobacter*	Șoc endotoxinic	Sack (1970)
Glucoză Ringer	*Serratia marcescens*	Meningite; infecția plăgilor	Rabinowit (1952)
Alte medicamente (anestezii i.v.)	*Flavobacterium meningosepticum*	Bacteriemie tranzitorie	Olsen (1967)

O altă categorie de factori se referă la arhitectonica funcțională improprie a unor spitale; circuite necorespunzătoare, dotare insuficientă, neglijarea măsurilor organizatorice, de gospodărire și de igienă intrainstituțională, de dezinfecție curentă și terminală, suprapopularea spațiului de spital, spitalizările de lungă durată, insuficiența calitativă și cantitativă a personalului, deficiențe de comportament în îngrijirea bolnavilor, preocupări limitate de supraveghere clinico-epidemiologică și de laborator și, în sfîrșit, aplicarea nediscriminatorie a terapiei cu antibiotice (3, 6, 9, 12).

Dintre toți factorii enunțați, care particularizează infecțiile nosocomiale de astăzi, rolul major îl deține *terapia cu antibiotice*, ca element presor selectiv (1, 18, 19, 20). Sub influența antibioticelor, la care se adaugă și alți factori: dezechilibre prin deficiențe organice, prin schimbarea mediului etc., se modifică și echilibrul dintre microorganismele rezidente — populația autohtonă, permanentă — și cele flotante — populația microbiană temporară, reprezentată de specii neadaptate sau puțin adaptate. Introduse accidental în regiuni devenite neprotejate ale corpului—prin crearea unor soluții de continuitate—ex. arsuri—sau prin porți de intrare artificiale—aceste bacterii pot deveni agresive.

Prin urmare, microorganismele, care sînt la originea infecțiilor oportuniste fac parte din însăși flora microbiană a bolnavului; este vorba, în majoritatea cazurilor, de bacterii intestinale a căror eflorescență se datorește presiunii selective a antibioticelor, cu apariția de tulpini multirezistente. După cum se știe, această rezistență multiplă

poate fi transmisibilă. Din cauza multirezistenței plasmidice, utilizarea pe scară largă a unui antibiotic este capabilă de a selecționa tulpini rezistente și față de alte antibiotice (74).

Plecînd de la selecția de tulpini multirezistente, urmează o a doua secvență și anume colonizarea bolnavului. Aceasta se poate realiza sub forma unei autocolonizări sau ca urmare a unei contaminări exogene, în spitale posibilitățile de „cross-infection" fiind foarte largi, prin factori și mecanisme complexe de transmitere. Această colonizare poate determina, funcție de diverse variabile, o eventuală infecție, cu sau fără manifestări clinice.

În această secvență de evenimente reiese, în mod clar, că rolul major este deținut de antibiotice. Într-adevăr, studiindu-se colonizarea cu bacili gramnegativ a diverselor zone, ca faringele și pielea, la persoanele spitalizate, s-a constatat că această colonizare a fost incomparabil mai frecventă la subiectele care au primit antibiotice. Pe de altă parte, în unele servicii de spital, contaminate cu tulpini multirezistente, și în care acțiunile repetate de dezinfecție și măsurile de igienă spitalicească nu au dat rezultatele scontate, a fost suficientă o politică drastică de administrare a antibioticelor pentru a se constata că prin această măsură se asistă la dispariția infecțiilor de spital cu bacterii multirezistente. Așa cum afirma profetic Welsch, în 1965, administrarea inutilă de antibiotice poate să nu fie dăunătoare pentru cel care o primește dar sigur este dăunătoare pentru colectivitate.

Deși tulpinile farmacorezistente pot fi izolate de pretutindeni, circulația și prevalența lor este evidentă în mediul de spital, îndeosebi în serviciile a căror activitate expune la un înalt risc de infecții încrucișate : servicii de terapie intensivă, secții pentru arși, servicii de nou-născuți, maternități, servicii de neurochirurgie, urologie, pediatrie, bronhologie, dializă renală etc.

Agenții etiologici ai infecțiilor nosocomiale

În cele ce urmează vom prezenta nu numai bacteriile potențial patogene bine cunoscute : stafilococul, *E. coli*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Aerobacter*, *Proteus* și care, alături de salmonele au devenit „vedete" după introducerea antibioticoterapiei, ci am selecționat, pentru ilustrare și diverse alte microorganisme. Dintre „nou" intrații în patologie amintim : *Serratia marcescens*, *Flavobacterium meningosepticum*, *Moraxella*, *Achromobacter*, *Mimeae*, *Alcaligenes fecalis*, *Aeromonas*, *Vibrio parahemoliticus*, *Campylobacter*, *Pasteurella mul-*

tocida, Pasteurella ureae, Yersinia enterocolitica, Bacteroides fragilis, Actinobacillus actinomicetum comitans.

Infecțiile fungice și parazitare ocupă, de asemenea, un principal loc în marea sferă a infecțiilor nosocomiale. La acestea se adaugă multiple virusuri : virusurile hepatitelor A, B și C, virusul bolii citomegalice, virusul bolii Epstein-Barr, adenovirusuri, virusuri respiratorii, rotavirusuri, parvovirusuri etc.

Infecțiile nosocomiale cu stafilococ

Mult timp stafilococul a fost considerat agentul nr. 1 al infecțiilor nosocomiale din epoca antibioticelor (13, 63, 73, 78). Prezența tulpinilor de stafilococ rezistente la antibiotice în spitale—așa numiții stafilococi de spital—capabili să declanșeze episoade epidemice și să fie apoi diseminați în afara spitalelor, este astăzi unanim acceptată.

În general, sînt de reținut următoarele manifestări clinice de etiologie stafilococică : infecții cutanate și conjunctivale, dificile de tratat, producînd leziuni variate, mergînd pînă la aspect pemfigoid, susceptibile să determine leziuni pulmonare ; infecții ale plăgilor chirurgicale și arsurilor ; afecțiuni pulmonare, reprezentate prin stafilococii pleuro-pulmonare la sugari și nou-născuți, cu tendință epidemică.

În epidemiologia infecțiilor nosocomiale cu stafilococ se înscriu, pe prim plan, ca izvoare de infecție, bolnavi cu infecții stafilococice cutanate (piodermite, impetigo, furunculoze), cu plăgi infectate, cei cu supurații bronhopulmonare, angine, otite, alături de bolnavii cu diverse afecțiuni, contaminați în cursul spitalizării, și personalul de spital cu infecții stafilococice (piodermite, furuncule, orjelet, sinuzite, angine etc.). Vizitatorii și însoțitorii pot fi responsabili de introducerea infecțiilor stafilococice în spitale.

Principalele rezervoare de stafilococ patogen sînt : nazofaringele, pielea, intestinul, perineul iar la nou-născuți, regiunea ombilicală și axilară.

Frecvența purtătorilor nazali de stafilococ coagulazopozitiv în masa populației variază între 30 și 50%. În mediul de spital, incidența lor este și mai ridicată, ajungînd pînă la 80% la personalul de spital și la bolnavii cu spitalizări ce depășesc 2 săptămîni.

Printre nou-născuții din maternități, proporția purtătorilor poate atinge 90% la cîteva săptămîni de la naștere, scăzînd treptat, pînă la 10—20%, la vîrsta de 1 an, după care incidența lor începe din nou să crească, ajungînd la 30—50% în jurul vîrstei de 10 ani.

Scanned with OKEN Scanner

Purtătorii nazali de stafilococ pot fi : permanenți sau cronici, purtători intermitenți sau tranzitorii și purtători ocazionali sau sporadici.

Procentul purtătorilor, apreciat izolat, nu este totdeauna în măsură să caracterizeze situația epidemiologică, chiar la populația cu mare risc, cum sînt prematurii sau nou-născuții. Apariția infecției manifeste clinic implică trecerea pragului cantitativ, de la doza contaminantă la cea patogenă.

Diseminarea stafilococilor în spitale are loc prin mecanisme complexe de transmitere, posibilitățile de „infecție încrucișată" fiind foarte largi. De la purtători, stafilococul este vehiculat fie prin contact, fie pe cale aeriană. În prima eventualitate, stafilococii sînt transferați din vestibulul nazal al purtătorilor prin intermediul mîinilor contaminate care, la rîndul lor, pot contamina pielea, îmbrăcămintea, diverse obiecte. Răspîndirea pe cale aerogenă, prin picături și praf, constituie modalitatea principală de contaminare a unor categorii de bolnavi care devin purtători prin colonizarea vestibulului lor nazal cu tulpinile de spital. Această diseminare joacă rol și în contaminarea obiectelor din mediul ambiant prin care se poate realiza transmiterea prin contact a stafilococului.

Modalitatea principală de colonizare cu stafilococ a nou-născutului se realizează prin intermediul personalului de spital (mîini contaminate). Transmiterea aerogenă, prin picături septice, nucleosoli, praf, sau transmiterea prin obiecte joacă, rol secundar. Suprasolicitarea spațiului de spitalizare reprezintă unul din principalii factori favorizanți în difuzarea și colonizarea stafilococului, în absența aplicării elementarelor măsuri de igienă și sanitație și a insuficientei supravegheri clinico-epidemiologice și cu laboratorul.

Din marea diversitate a tulpinilor de stafilococ coagulazopozitive, în spitale se selecționează-—sub acțiunea factorului presor reprezentat de antibiotice—tulpinile așa-zis endemice, „de casă", multiplurezistente, dintre care unele sînt dotate cu o virulență și invazivitate deosebită ; ele aparțin anumitor lizotipuri și grupe fagice.

Colonizarea cu tulpini virulente (anumite biotipuri selecționate), poate avea drept consecință explozia epidemică, cu forme clinice severe (septicemii, stafilococii pleuropulmonare, meningite etc.).

Infecțiile stafilococice în secțiile de chirurgie. Frecvența infectării plăgilor cu stafiloçoc variază în limite largi (7—30%). În sălile de operație ori în saloane, o plagă poate fi infectată cu stafilococi din însuși nasul sau de pe pielea pacientului (autoinfecție). Cel mai adesea (cel puțin în 90% din cazuri), contaminarea se realizează după

tipul infecțiilor încrucișate, fiind de natură *exogenă*, cu tulpini provenind de la personalul medical și de îngrijire.

Infecțiile stafilococice în maternități și instituții de copii. S-a putut stabili că nou-născutul este înconjurat de așa-zișii „nori de stafilococ" (Eichenwald), proveniți mai ales din căile lui aeriene și că, la rîndul său, acesta disemineaza infecția stafilococică, fără să prezinte pentru moment manifestările de boală.

Tiparea fagică a arătat că numai un procent mic de copii născuți în spitale poartă tulpini de același tip cu al mamelor (din nazofaringe sau vagin). Marea majoritate a tulpinilor, izolate de la copii, aparțin tipurilor întîlnite în aerul saloanelor sau izolate din nazofaringele personalului medico-sanitar. Ombilicul copiilor este colonizat cu stafilococ înaintea nasului dar el pierde mai repede stafilococul, astfel că în a 10-a zi de la naștere proporția purtătorilor de stafilococ în bontul ombilical nu depășește 20%.

În urma contaminării cu stafilococ, noul născut rămîne purtător sau face boli minime : pustule, blefaro-conjunctivite, rinite ; uneori se întîlnește însă pemfigusul neonatorum. Ulterior, poate face o afecțiune pulmonară gravă, la un interval de 6—8 săptămîni, cînd protecția prin anticorpii transmiși de la mamă a dispărut.

Aceasta explică perioada de incubație lungă a infecțiilor cu stafilococ sau cu alți germeni, ca și apariția bolii la sugar acasă, după mult timp de la părăsirea maternității.

Incidența afecțiunilor stafilococice cîștigate de copii în maternități ar constitui o proporție de 10—20%, în absența unei izbucniri epidemice evidente. Atunci cînd condițiile epidemiologice sînt întrunite pot surveni episoade epidemice, afectînd 30—40% din copii.

La mame, infecția stafilococică de spital este de obicei reprezentată de abcesul de sîn, determinat de stafilococul pe care copilul l-a căpătat în timpul spitalizării. Se apreciază că proporția mastitelor ajunge, în episoadele epidemice, pînă la 20%. Mamele pot contracta, de asemenea, infecții ale tractusului genital, abcese sau leziuni ale tegumentelor și care apar, de cele mai multe ori, după externare.

Maternitățile pot reprezenta rezervoare de infecție pentru celelalte spitale dacă mamele și copiii, care au făcut infecții stafilococice după externare, sînt internați ulterior în alte spitale. De asemenea, nou-născuții, purtători de stafilococ patogen sau prezentînd afecțiuni stafilococice, constituie surse de infecție pentru membrii familiilor lor, transmițîndu-le tipurile de spital antibioticorezistente.

Episoadele de infecții stafilococice în spitale, se clasifică în 3 categorii. În prima categorie, sursa de infecție este reprezentată nu-

Scanned with OKEN Scanner

mai de unul sau cel mult doi dintre membrii personalului, purtători de tulpini epidemice. În a doua categorie, tulpinile aparținînd tipului epidemic sînt cu mult mai răspîndite printre purtători, ele putînd fi întîlnite și în mediul extern. În sfîrșit, în a treia categorie, apariția episodului epidemic nu poate fi pusă în legătură cu un singur tip epidemic, semnalîndu-se multiple tipuri și, implicit, numeroase surse de infecție.

Din cercetările noastre în acest domeniu vom prezenta descrierea a două episoade de infecții stafilococice postoperatorii (70).

Primul episod, înregistrat la începutul anului 1957 într-un serviciu de obstetrică și ginecologie, s-a soldat cu un număr crescut de plăgi supurate postoperator, cel mai frecvent după laparotomii și de la care s-a izolat, constant, stafilococ patogen în cultură pură. Cercetările întreprinse au căutat să stabilească valoarea epidemiologică a metodei de tipare fagică, urmărind relațiile și distribuția tipurilor de stafilococ izolate de la bolnavi și membrii personalului, precum și din aerul diferitelor încăperi.

Proporția de purtători, nazali și faringieni, de stafilococ patogen printre personalul medico-sanitar și de îngrijire al serviciului a fost de 70,4%, predominînd purtătorii nazali, tulpinile fiind rezistente, în proporții diferite, la antibioticele de uz curent. Din aerul încăperilor, stafilococul patogen a fost pus în evidență în proporție mare numai în salonul septic. Tulpinile izolate de la purtători și din aer s-au comportat variat la acțiunea bacteriofagilor, pe primul plan fiind lizotipurile 77 și 53/75/77 (grupul III), urmate de tulpinile lizate de fagul 80.

Stafilococii izolați din plăgi au fost toți sensibili la fagotipul 80.

În episodul descris, nu proporția ridicată a purtătorilor în general, ci funcția acestora și mai ales prezența, la unii dintre ei, a unor tulpini de stafilococ tip fagic 80, recunoscute ca epidemigene, izolate și din plăgile postoperatorii, a fost în măsură să explice, în multe cazuri, originea supurațiilor postoperatorii.

Într-adevăr, printre purtătorii depistați din rîndul membrilor echipelor operatorii, proporția cea mai ridicată de infecții postoperatorii s-a înregistrat la unul dintre medici (medicul A), purtător nazal de stafilococ tip 80. Aproape la 30% din intervențiile chirurgicale efectuate de acesta au survenit infecții postoperatorii, înainte și după semnalarea episodului. Spre deosebire de medicul citat, la ceilalți 18 medici care intrau în echipele operatorii și din care 10 au fost depistați purtători (unul cu tip 80 și 9 cu alte tipuri), proporția infecțiilor postoperatorii a variat între 2,6 și 17% din totalul operațiilor executate de aceștia.

La apariția infecțiilor postoperatorii s-au asociat, ca factori favorizanți, condițiile igieno-sanitare necorespunzătoare (intrarea personalului în sala de operații fără mască și cu halatul utilizat în serviciu, circulația prea mare în timpul intervențiilor, dezinfecția sporadică a sălii de operație etc.).

Pentru considerentele enunțate, măsurile de profilaxie și combatere s-au îndreptat, în primul rînd, asupra personalului medico-sanitar, purtător de stafilococ tip fagic 80 și care, prin funcția sa, avea legături directe cu bolnavii. Aceste măsuri, urmărind neutralizarea sursei de infecție, alături de altele care s-au adresat limitării căilor de transmitere-recomandate de noi — au dus la lichidarea infecțiilor postoperatorii.

Al doilea episod se referă la apariția de supurații postoperatorii cu frecvență ridicată, într-o secție de chirurgie, în intervalul aprilie-mai 1960 (15,5% și respectiv 16,3% supurații din totalul bolnavilor operați în aceste 2 luni).

Deoarece la examenul bacteriologic al puroiului recoltat din plăgile postoperatorii s-a pus în evidență stafilococ patogen tip fagic 81, cercetările noastre au fost orientate în acest sens. Plecînd de la ipoteza că în declanșarea episodului, un rol de seamă ar reveni personalului medico-sanitar, s-au cercetat, pentru starea de purtător nazal, faringian și perineal, întreg personalul medico-sanitar și de îngrijire, elevele stagiare și personalul administrativ al spitalului. Concomitent, au fost examinați pentru starea de purtător nazal și faringian, și bolnavii cu plăgi supurate postoperator.

Aproximativ 3/4 din totalul personalului a fost găsit purtător nazal sau faringian de stafilococ patogen, 1/10 din purtătorii nazofaringieni fiind și purtători perineali. În secția de chirurgie, tot personalul medical, mediu și de îngrijire a fost depistat purtător.

Semnificativ a fost faptul că din totalul tulpinilor lizosensibile, 2/3 au aparținut lizotipurilor 80, 81 și 80/81. Stafilococul patogen a fost rareori identificat în componența aeromicroflorei din diferite încăperi ale secției, în care — repetat — se efectuaseră formolizări.

Cunoscînd că una din sursele de infecție cu potențial epidemigen ridicat este reprezentată în serviciile chirurgicale și de personalul de spital cu afecțiuni stafilococice, am cercetat prezența acestora printre personalul secției. La examenul efectuat, unul dintre chirurgi (chirurgul T.) avea un orjelet, iar la două surori și la 4 eleve stagiare s-au constatat foliculite.

Sursa probabilă de infecție, pentru unele dintre supurațiile postoperatorii, s-a demonstrat a fi însuși chirurgul T., purtător faringian

de stafilococ tip 81, de același tip și cu aceeași comportare la antibiotice ca și a tulpinilor izolate de la bolnavii cu supurații. De la același chirurg, din exsudatul nazal s-a izolat o tulpină lizosensibilă la fagotipul 80, iar din afecțiunea sa stafilocică o tulpină tip 81, penicilino- și streptomicinorezistentă. Acest membru al echipei operatorii a participat la toate intervențiile chirurgicale, care s-au soldat cu supurații și perioada de maximă incidență a supurațiilor, a coincis și cu prezența afecțiunii oculare (repetate orjeleuri). Cu excepția unui singur caz, toate tulpinile din nazofaringele bolnavilor au fost deosebite ca tip fagic de cele izolate din plăgile operatorii, ceea ce a exclus posibilitatea autoinfecției.

Prezența, la personalul de spital, a tulpinilor aparținînd lizotipurilor 80, 81 și 80/81 — considerate ca epidemigene și avînd o remarcabilă virulență, putere invazivă și rezistență la antibiotice, cel puțin pentru etapa în care au avut loc investigațiile noastre — a fost un indiciu asupra potențialului de contaminare a mediului. Fără îndoială, însă, că numai simpla prezență a purtătorilor — chiar de tulpini epidemice — nu poate explica întru totul frecvența crescută a supurațiilor, la aceasta adăugîndu-se factorii favorizanți : funcționalitate defectuoasă, aglomerația serviciului, aplicarea limitată a dezinfecției, nerespectarea conduitei corecte în sala de operații etc. De aceea, în episodul menționat, în afară de grija pentru neutralizarea surselor de infecție (chirurgul T. nu a mai fost admis la intervențiile chirurgicale decît după vindecarea clinică și bacteriologică a afecțiunii stafilococice oculare), s-au aplicat măsuri complexe de combatere, care au privit, în totalitatea lor, sursele de infecție și căile de transmitere.

Infecțiile nosocomiale cu tulpini enteropatogene de ESCH. COLI (ECE)

Gastroenterita, enterocolita sau diareea epidemică a nou-născutului, cauzată de diferite serotipuri enteropatogene de *Esch. coli*, reprezintă, pentru nou-născut și sugar, o amenințare de temut datorită severității tabloului clinic și evoluției uneori fatale.

Dintre serotipurile enteropatogene menționăm pe cele mai răspîndite : O_{26} B_6 ; O_{55} B_5 ; O_{86} B_7 ; O_{111} B_4 ; O_{112} B_{11} ; O_{119} B_{14} ; O_{124} B_{17} ; O_{125} B_{15} ; O_{126} B_{16} ; O_{127} B_8. S-a demonstrat că și serogrupele de *Esch. coli* O_1—O_{25}, întîlnite la animale — și care conțin diferite fracții antigenice „L", pot interveni în patologia enterală a copilului nou-născut

și sugar, întocmai ca și serogrupele „clasice", care conțin fracții antigenice „B" (Bercovici, Iosub, *et. al.* 5).

Infecțiile enterale colibacilare, deși posibile la toate vîrstele, își găsesc expresia lor clinică în forma cea mai gravă la copilul mic, îndeosebi pînă la vîrsta de 6 luni, cu precădere la prematuri care prezintă o excesivă receptivitate, explicată și prin deficiența în IgM și absența IgA. Incapacitatea de a reacționa a acestor organisme agravează evoluția și prognosticul bolii. În afară de doza infectantă primară intervin posibilitățile repetate de contaminare în mediul epidemic și existența unor tulpini selecționate, agresive, multiplurezistente la antibiotice, așa cum este cazul serotipului O_{111} B_4.

Nou-născuții pot cîștiga ECE din primele zile de viață :

— în timpul delivrării, prin ingestia microorganismelor materne existente în căile genitale sau în rect ;

— de la alți copii cu diaree, prin intermediul mîinilor personalului sau al părinților ;

— prin mîinile adulților asimptomatici sau al copiilor mai mari care excretă ECE ;

— pe cale aerogenă ;

— prin obiecte contaminate ;

— prin alimente.

Primordială este transmiterea intestinal-orală.

Originea infecției poate fi extraspitalicească sau din mediul de spital. Infecția este de obicei inițiată de un purtător asimptomatic (de ex. mama) admis în unitatea respectivă. De aici, necesitatea controlului bacteriologic prin imunofluorescență la internare.

În spitale (secții de nou-născuți, secții de prematuri), leagăne de copii, creșe, se pot înregistra episoade epidemice, uneori cu mortalitate foarte mare. Debutul epidemiei poate fi exploziv, cu o cuprindere rapidă a tuturor copiilor susceptibili și letalitate ridicată, îndeosebi în rîndul prematurilor, copiilor subponderali sau distrofici. Deseori, debut insidios : la început cazuri ușoare greu de recunoscut, aparent simple dispepsii, urmate apoi de cazuri severe. Cazurile de diaree ușoară sau scăderi în greutate, apărute în urmă cu 2—3 săptămîni, pot fi considerate avînd aceeași etiologie. Dacă nu se aplică măsuri riguroase de combatere, evoluția epidemiei se poate prelungi luni de zile, în care interval se succed perioade de stingere aparentă, urmate de reaprinderi cu caracter exploziv și cu forme clinice din ce în ce mai grave.

Scanned with OKEN Scanner

Infecțiile nosocomiale cu PSEUDOMONAS AERUGINOSA

Reintrate în actualitate în ultimele decenii, ca urmare a acțiunii presoare selective a antibioticelor îndeosebi asupra microflorei gram-negativ, rezistentă la antibiotice, infecțiile cu *Ps. aeruginosa* considerată a fi o „bacterial hyena", își păstrează caracterul predominant de infecții intraspitalicești (32, 59), manifestîndu-se cel mai frecvent sporadic, în serviciile de traumatologie, reanimare și terapie intensivă, de chirurgie toracică și cardiacă, în serviciile de arsuri, la intoxicați, diabetici, în geriatrie și pediatrie, mai ales în secțiile de prematuri (1). Aceste infecții pot avea, aspect epidemic în prezența factorilor favorizanți : aglomerații, defecțiuni în funcționalitatea serviciilor, tratamente intensive și prelungite cu antibiotice cu spectru larg. Deseori sînt depistați purtători de *Ps. aeruginosa*, nazofaringieni, fecali sau urinari, printre personalul medico-sanitar. Obiectele de uz curent, halatele, măștile, lenjeria de corp și de pat, păturile, saltelele, instrumentarul, apoi diferite lichide conservante, soluții medicamentoase și dezinfectante (3) reprezintă tot atîția factori de transmitere ai acestui microorganism (tabelul IV).

TABELUL IV

Infecții nosocomiale datorită vehiculării unor microorganisme prin diverse dezinfectante

Dezinfectantul	Microorganismul	Afecțiunea	Autorii
Clorură de benzalkonium 1/1000 ●	*Pseudomonas* spp.	Septicemie	Plotkin și Austriani (1958)
Clorură de benzalkonium 1/1000 ●	*Pseudomonas achromobacter*	Septicemie	Lee și Fialkov (1961)
Clorură de benzalkonium 1/750 ●	*Enterobacter cloacae*	Septicemie	Malizia *et al.* (1960)
Clorhexidină 1/5 000	*Ps. cepacia*	Infecții urinare	Mitchell și Hayward (1966)
Clorhexidină—Cetrimide	*Ps. cepacia*	Infecții ale plăgilor	Basse *et al.* (1970)

● în contact cu tampoane de vată

Formele clinice de manifestare a infecțiilor cu *Ps. aeruginosa* sînt variate, mergînd de la infecții latente, de la frecventele suprainfecții ale plăgilor și arsurilor, infecții urinare — de multe ori fără răsunet deosebit asupra organismului și evoluției bolii — pînă la infecții generalizate, septicemice, uneori deosebit de grave, cu sfîrșit letal.

Care este semnificația etiologică și epidemiologică a prezenței tulpinilor de *Ps. aeruginosa* printre bolnavii spitalizați ? Cum trebuie interpretate datele examenelor de laborator ? Iată întrebări la care, uneori, este dificil a da răspunsul. În orice caz, în prezența florei potențial patogene în exsudatul nazofaringian, fecale sau urină, pentru a stabili rolul pe care această floră îl are în infecțiile nosocomiale, trebuie corelate, obligatoriu, datele clinice, epidemiologice și rezultatele examenelor de laborator.

Vom exemplifica printr-o astfel de situație, întîlnită de noi într-un serviciu de prematuri și în care, în februarie-martie 1963, a evoluat un episod epidemic de infecții respiratorii acute, manifestîndu-se clinic sub formă de rinofaringite și bronhopneumonii, cuprinzînd tot efectivul de copii existent (65). Pentru stabilirea etiologiei îmbolnăvirilor au fost efectuate examene de laborator la copiii bolnavi și contacți — mame și personal medico-sanitar recoltîndu-se exsudat faringian și sînge pentru diagnostic virusologic și serologic. S-a cercetat, de asemenea, microflora din nazofaringele și materiile fecale ale copiilor, mamelor și personalului medico-sanitar — ca și de pe mîinile acestora, din apă și alimente, de pe obiecte și lenjerie. Examenele virusologice au infirmat etiologia gripală și adenovirotică a îmbolnăvirilor dar nu au putut exclude — din cauza posibilităților tehnice limitate de diagnostic — probabilitatea existenței unui alt virus respirator.

Încă de la primele recoltări — și apoi în investigațiile ulterioare, săptămînale, sistematic practicate timp de o lună de zile — s-au pus în evidență, în faringele copiilor și apoi în materiile fecale, tulpini de *Ps. aeruginosa*. Am considerat *Ps. aeruginosa* ca bacterie de suprainfecție dar a cărei agresivitate potențială ar putea avea grave repercusiuni asupra prematurilor.

Apreciind global prezența *Ps. aeruginosa* în nazofaringele și fecalele copiilor, a reieșit că 73,3% din totalul prematurilor au fost depistați purtători la cel puțin una din recoltări. Au fost cazuri în care punerea în evidență a *Ps. aeruginosa* s-a făcut tardiv, după ce copilul trecuse prin boală, ceea ce pledează pentru contaminarea secundară.

Frecvența purtătorilor nazali sau faringieni printre mame și personalul de spital a fost redusă (18% și respectiv 5%). Tipizarea serologică și fagică a tulpinilor de *Ps. aeruginosa* (T. Meitert și E. Meitert)

Scanned with OKEN Scanner

a stabilit predominanța grupului serologic II și a sublizotipului 4a2 (86,1%). Majoritatea copiilor examinați la diferite intervale, au fost găsiți constant purtători ai aceluiași grup serologic și tip fagic, în exsudatul nazal, faringian sau în materii fecale.

Toate mamele purtătoare au avut tulpini de *Pseudomonas* aparținînd aceluiași grup serologic și sublizotip ca și ale copiilor lor. Prezența *Ps. aeruginosa* la mame a fost decelată, totdeauna, după punerea în evidență a stării de purtător fecal la copii și abia la un interval de 8 săptămîni de la data începerii investigațiilor bacteriologice, ceea ce pune problema contaminării acestora de către proprii lor copii.

Odată cu ultima îmbolnăvire respiratorie, pe măsura remontării stării generale, a creșterii în greutate și a debarasării de *Ps. aeruginosa*, copiii au fost externați, fiind urmăriți în continuare la domiciliu. Serviciul a fost supus dezinfecției terminale.

Cercetările bacteriologice întreprinse, corelate cu datele clinice și epidemiologice, fără să poată pleda pentru rolul etiologic al *Ps. aeruginosa*, confirmă, însă, caracterul ubicuitar al acestui microorganism, capabil de a se grefa cu ușurință pe organisme deficitare, cu rezistență scăzută la infecții. De aceea, chiar simpla prezență a acestei bacterii într-un serviciu de spital, îndeosebi în servicii de copii, în secții pentru arși sau în saloanele de reanimare și terapie intensivă, trebuie considerată ca un semnal de alarmă, adoptîndu-se o atitudine profilactică corespunzătoare. Predominanța tulpinilor de *Ps. aeruginosa*, aparținînd aceluiași grup serologic și sublizotip — așa cum s-a demonstrat a fi în cazul situației prezentate — atestă originea comună a contaminării.

Infecțiile nosocomiale cu germeni din grupul PROTEUS

Aceste microorganisme determină diverse manifestări morbide. Pe prim plan se află infecțiile urinare care apar cu o frecvență ridicată la bolnavii spitalizați supuși diverselor manevre și investigații urologice. Se admite că prezența în urină a *B. proteus* sau a *Ps. aeruginosa*, este mărturia, aproape sigură, a unei spitalizări anterioare a bolnavului. În serviciile de chirurgie se întîlnesc frecvent infecții ale plăgilor și arsurilor.

Germenii din grupul *Proteus* au fost implicați și în tulburări gastrointestinale la sugar, uneori cu aspect epidemic. Se mai citează meningite și septicemii.

Scanned with OKEN Scanner

În răspîndirea *B. proteus* în mediul de spital joacă rol obiectele de uz curent ale bolnavilor, termometrele, stetoscoapele, mîinile personalului, soluțiile medicamentoase etc.

Stabilirea rolului etiologic chiar a anumitor serotipuri de *Proteus* în enteritele sugarului este dificilă, în lipsa unei conjuncturi clinico-epidemiologice evidente. Importanța în patologia infecțioasă a germenilor din grupul *Proteus*, a crescut odată cu aplicarea intensivă a antibioticelor, ceea ce a dus la selecționarea de tulpini multiplurirezistente, aparținînd anumitor tipuri serologice.

Infecțiile nosocomiale atribuite KL. PNEUMONIAE

Rolul pe care îl are *Kl. pneumoniae* în infecțiile de spital, generate de epoca antibioticelor, este acum pe deplin conturat. Metodele moderne de laborator, tipizarea serologică și fagică, sînt folosite, cu bune rezultate, în determinarea originii infecției, stabilirea filiației cazurilor și etichetarea tulpinilor izolate ca agenți reali etiologici în variate stări morbide determinate de *Klebsiella*, întîlnite îndeosebi în secții de pediatrie, maternități și servicii de prematuri. În spitale, infecțiile cu *Klebsiella* se manifestă cel mai adesea sporadic. Uneori, în anumite servicii (pediatrie, maternități, servicii de urologie), pe un fond de endemicitate întreținută de existența unor factori favorizanți, aceste infecții pot îmbrăca aspecte epidemice, cu diverse manifestări clinice. Ca principale manifestări patologice atribuite bacteriilor din genul *Klebsiella* menționăm interesul acordat astăzi infecțiilor urinare, cateterizarea vezicală fiind considerată drept cauza majoră a infecției urinare, cu o incidență crescută la gravide și ginecopate operate.

Se accentuează, din ce în ce mai mult, asupra rolului etiologic al tulpinilor de *Klebsiella* în septicemii, enterite infantile și în bronhopneumonii, singure sau în asociație cu altă floră microbiană, subliniindu-se caracterul nosocomial al acestora, precum și în meningite.

Vom exemplifica cu unul din episoadele epidemice anchetat de noi (68).

În luna mai și în prima jumătate a lunii iunie 1966, au fost semnalate, în maternitatea și serviciul de pediatrie din orașul V., îmbolnăviri severe, bronhopulmonare și peritoneale, cu aspect epidemic, ce au survenit printre nou-născuți și sugari, în marea lor majoritate prematuri. În lotul de prematuri, aflat în maternitate la data investigațiilor noastre, boala s-a manifestat, la început, ca o infecție minimă a căilor aeriene superioare. După cîteva zile starea generală a copiilor se alterează, sînt prinse căile aeriene inferioare. Se notează : febră,

cianoza extremităţilor, dispnee accentuată, vărsături, diaree, meteorism abdominal, intens şi persistent. Alături de îmbolnăvirile grave, letale, toxicoseptice, cu manifestări pulmonare şi peritoneale, au fost înregistrate forme medii, traduse prin bronhopneumonie cu dispepsie severă, şi cazuri uşoare cu aspect de rinofaringită, cu sau fără dispepsie secundară (mai ales la copiii eutrofici).

Examenul necropsic a pus în evidenţă leziuni de bronhopneumonie (noduli cianotici sau albicioşi, de aspect marmorat pe secţiune şi care nu crepitau la palpare). Mucoasa intestinală a fost intens congestionată, cu ulceraţii numeroase şi variate, ca formă şi mărime, lichid purulent, serosanguinolent sau citrin, în cantitate mai mare în cavitatea peritoneală ; în unele cazuri, leziuni oto-antrale, uni- sau bilaterale.

Examenele bacteriologice, practicate în timpul vieţii şi la necropsie au pus în evidenţă, în diferite produse (materii fecale, plămîn, lichid peritoneal, sînge, puroi antral) prezenţa tulpinilor de *Kl. pneumoniae*, cu o patogenitate remarcabilă pentru şoarecele alb.

Plecînd de la datele bacteriologice obţinute la necropsie, s-a emis ipoteza rolului patogen şi epidemigen al tulpinilor de *Klebsiella*, în asociere sau nu cu o altă floră microbiană gramnegativ, potenţial patogenă ; *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* etc., în condiţiile grefării acesteia pe organisme deficitare din punct de vedere al rezistenţei la infecţii : cazul prematurilor.

Investigaţiile ulterioare au confirmat ipoteza noastră : tulpinile de *Klebsiella* au fost decelate într-o proporţie ridicată în mediul de spital. Au fost depistaţi purtători de *Kl. pneumoniae* printre personalul de spital (15% purtători nazali, faringieni sau fecali).

Examenele bacteriologice sistematice, practicate la 42 de copii, cu vîrsta cuprinsă între 0 şi 12 luni, prezenţi în maternitate şi în secţia de pediatrie pentru diferite afecţiuni, au pus în evidenţă, la jumătate din aceştia, existenţa *Kl. pneumoniae*, în exsudatul faringian, spălătura gastrică şi materiile fecale.

Toate tulpinile de *Kl. pneumoniae* izolate au fost rezistente la ampicilină ; în peste 3/4 din cazuri, acestea s-au arătat rezistente la clortetraciclină, streptomicină şi neomicină. Aproape jumătate din tulpini au fost rezistente la cloramfenicol şi kanamicină. O frecvenţă redusă de tulpini rezistente s-a înregistrat numai faţă de polimixină şi colimicină (15%), produse cu care s-au obţinut şi rezultate bune terapeutice.

Tulpinile de *Kl. pneumoniae*, izolate din diverse surse au fost supuse identificării serologice prin cercetarea antigenului capsular.

Scanned with OKEN Scanner

S-a remarcat prezența serotipului 2 de *Klebsiella*, în cazurile severe, letale, și la o parte din personalul care a avut directă legătură cu copiii bolnavi. Acest tip de *Klebsiella*, a fost considerat ca fiind tipul epidemigen.

*

Sintetizînd datele referitoare la difuzarea bacteriilor gramnegativ, condiționat patogene : *E. coli*, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Klebsiella*, reținem că aceasta are loc prin contact direct sau indirect, prin intermediul diferiților factori de transmitere : obiectele din vecinătatea bolnavilor, lenjeria, păturile, saltelele. În afara mecanismului de transmitere fecal-oral, în care mîinile contaminate ale personalului joacă rol primordial, intervine și posibilitatea transmiterii aerogene.

Infecțiile cu bacteriile condiționat patogene amintite se manifestă sporadic, endemic sau epidemic.

Manifestarea *sporadică* este greu de surprins dacă nu există o preocupare susținută pentru o corespunzătoare supraveghere clinico-epidemiologică și bacteriologică a unităților spitalicești.

În cazul infecțiilor sporadice se izolează, în timp, în aceeași unitate spitalicească, diferite tipuri serologice, fără a se putea stabili filiația cazurilor ; uneori autoinfecția—„self-infecția" — poate fi demonstrată prin izolarea de tulpini identice din nazofaringe sau intestin și din produsele patologice ale bolnavului.

Realizarea aspectului *endemic* implică o cumulare de factori favorizanți a căror prezență este deseori ignorată, sau a căror neutralizare este neglijată. Prin examene bacteriologice sistematice se poate surprinde circulația anumitor tipuri de microorganisme. Situații de acest gen se întîlnesc în serviciile de spital extrem de solicitate, cu mari aglomerații de bolnavi și posibilități largi de diseminare a germenilor (urologie, servicii pentru arși etc.).

Pe fondul unor asemenea stări endemice, se inseră *izbucnirile epidemice*, în momentul în care se depășește „pragul critic", prin cumularea unui număr de cauze și condiții (nedepistarea la timp a izvoarelor de infecție și existența factorilor favorizanți care conduc la insuficienta asigurare a unei bune funcționalități. Manifestarea epidemică constituie, deseori, o surpriză pentru clinicianul neavizat. Bruschețea, amploarea și uneori gravitatea acesteia impun sprijinul de urgență al epidemiologului și bacteriologului.

Infecțiile nosocomiale cu salmonele

Acestea reținn atenția, cu atît mai mult cu cît sînt determinate de serotipuri cu agresivitate particulară pentru copilul mic, serotipuri cu o remarcabilă farmacorezistență și circulație internațională, ceea

ce a făcut ca unele dintre ele să fie considerate drept „génie épidémique" (53, 76).

Asemenea infecții, cu evoluție sporadică sau endemo-epidemică, se întîlnesc cu precădere în servicii de nou-născuți, secții de pediatrie, leagăne de copii, creșe, unități de copii distrofici sau cu bolnavi supuși tratamentului imunodepresor, dar și în unități de asistență a vîrstnicilor, în spitale de boli mintale, precum și printre alte categorii de bolnavi spitalizați, de exemplu ca o complicație a afecțiunilor maligne, sau în servicii de chirurgie, la bolnavii gastrectomizați.

În mediul de spital, salmonelele recunosc o exprimare clinică diversificată. Formele intestinale sînt cel mai des semnalate ; la acestea se adaugă formele generalizate, cu și fără manifestări digestive. Bacteriemiile cu punct de plecare intestinal pot realiza meningite, artrite, osteomielite, colecistite. În numeroase situații sînt depistate infecții subclinice și purtători de germeni.

Gravitatea evoluției clinice este dependentă de vîrstă, prematuritate, stări fiziologice precare, infecții bacteriene și virale anterioare, antibioticoterapii prelungite, tratamentul cu corticosteroizi. Copiii prematuri se infectează mult mai frecvent decît copiii născuți la termen, probabil și ca urmare a spitalizării lor mai prelungite.

Alături de toți acești factori trebuie menționat și rolul agentului invadator a cărui patogenitate diferă de la o tulpină la alta, chiar în cadrul aceluiași serotip, ca și ușurința prin care se realizează transferul rezistenței, datorită posibilităților repetate de contaminare în mediul epidemic. Un exemplu de acest gen este oferit de diseminarea internațională progresivă a tulpinii farmacorezistente de *S. wien*. Acest serotip de salmonelă este „umanizată", adică se transmite primordial pe cale fecal-orală, spitalele de pediatrie jucînd rol esențial în difuziunea sa.

Dacă acest serotip nu a fost încă semnalat în țara noastră, un alt serotip — și anume *S. agona* — s-a demonstrat a fi de largă circulație în unele teritorii. Prevalența, în ultimii ani, în spitale și leagăne de copii a *S. agona* stabilește un record de persistență față de fenomenul de substituire al serotipurilor.

În infecția salmonelozică doza infectantă are, de asemenea, un rol important. Se știe că pentru adult aceasta este de cîteva sute de mii de corpi microbieni dar pentru sugar poate fi reprezentată doar de cîteva zeci de bacterii. Dispunem de puține date asupra factorilor locali sau generali predispozanți care să explice frecvența și intensitatea manifestărilor clinice la sugarul astfel infectat. S-ar părea că explicația cea mai plauzibilă rămîne cea de ordin imunologic, deși

cunoaștem relativ puține date în legătură cu reacțiile imunologice locale, precum și despre rolul exact al IgA secretorii locale ; posibilitatea unei întîrzieri în maturarea IgA secretorii nu a fost încă sistematic dovedită. Același lucru și despre existența sau eficacitatea anticorpilor antisalmonela din laptele matern.

Printre alți factori favorizanți ai infecției salmonelozice nosocomiale trebuie amintiți și aceia legați de mediu — respectiv de posibilitățile de infecție încrucișată în condiții de aglomerație, ceea ce îngreuiază respectarea elementarelor măsuri de igienă intrainstituțională — precum și alimentația artificială a sugarului.

Originea infecției în salmonelozele nosocomiale poate fi extra sau intraspitalicească. Unitățile cu profil de pediatrie sînt deosebit de vulnerabile, atît sub raportul posibilităților de introducere a infecției cît și a diseminării acesteia.

Izvoarele de infecție sînt reprezentate de bolnavi și purtători:

— copii bolnavi, cu infecții subclinice sau purtători (excretori) convalescenți sau sănătoși ;

— mame bolnave sau excretoare sănătoase ;

— vizitatori, elevi sau studenți stagiari ;

— personal medico-sanitar și de îngrijire.

Purtătorii intestinali de salmonele elimină pînă la 10^{11} bacterii/g materii fecale ; ei pot fi tranzitorii sau cronici. Purtătorii tranzitorii excretă salmonelele cîteva săptămîni sau mai puțin, coproculturile negativîndu-se spontan. Aproximativ 30% dintre subiecții în contact cu un caz de enterită pot prezenta o coprocultură pozitivă pentru salmonela. Terapia cu antibiotice prelungește perioada de purtător convalescent. Durata portajului pare a fi în legătură și cu felul antibioticului, în funcție de puterea sa de inducere a rezistenței.

Purtătorii cronici excretă salmonelele, continuu sau intermitent, pe o durată ce poate depăși un an. Într-un episod intraspitalicesc determinat de *S. agona*, ce a evoluat în anul 1976 într-un serviciu de obstetrică din Anglia, s-a demonstrat că nou-născuții pot fi excretori persistenți pe o durată ce depășește un an de zile, pînă cînd li se administrează alimentația de adult. Antibacterienele au prelungit perioada de excreție.

Purtătorii de salmonele din rîndul sugarilor pot reprezenta o sursă potențială de infecție, în mediul familial și în colectivitățile infantile.

În transmiterea salmonelelor în mediul de spital sau în colectivități de copii au fost implicate următoarele modalități :

— transmiterea de la mamă la făt, în timpul travaliului și delivrării ;

— contaminarea prin persoane infectate, aflate în direct contact cu copilul ;

— transferul microorganismelor, de la copil la copil, prin intermediul mîinilor personalului de spital ;

— transmiterea aerogenă ;

— transmiterea prin obiecte și vectori animați ;

— transmiterea prin alimente ;

— eventuala transmitere prin soluții antiseptice contaminate.

Primordială este transmiterea fecal-orală, după mecanismul infecțiilor încrucișate : transmiterea directă — și mai ales indirectă — prin mîinile personalului de îngrijire și prin intermediul diferitelor suporturi : lenjerie, obiecte, instrumentar etc.

Salmonelele pot infecta copilul și pe cale respiratorie, aceste microorganisme rezistînd 10 luni în praf. Salmonelele izolate din aerul saloanelor sau din praful de pe incubatoare au fost identice cu acelea provenite din coproculturile copiilor. De asemenea, s-au izolat salmonele din tractusul respirator al copiilor cu enterite ; localizarea salmonelelor în tractusul respirator este considerată totuși a fi un fenomen secundar, rezultat al prezenței acestor microorganisme în intestin.

În ceea ce privește alimentele, acestea joacă rol îndeosebi în transmiterea salmonelozelor la copilul mare și la adult : pentru copilul mic, cel mai adesea alimentat la sîn, contactul direct și indirect asigură transportul unui număr de germeni prin mecanism fecal-oral, în măsură să atingă valorile dozei minime infectante. Constatarea excreției îndelungate a salmonelelor la purtătorul sănătos a dus la revizuirea transmiterii alimentar-orale în mediul de spital.

Din diversitatea tipurilor de salmonele, agenți ai infecțiilor nosocomiale, merită a fi menționate, datorită particularităților lor clinico-epidemiologice, pentru zona noastră geografică, următoarele serotipuri : *S. typhimurium*, *S. agona*, *S. anatum* și *S. emek*. Aceste serotipuri se disting fie prin ubicuitatea lor (*S. typhimurium*), fie prin tendința de endemicizare (*S. agona*), fie, dimpotrivă, printr-o durată limitată de circulație în unitatea în care au fost introduse, fie prin morbiditatea crescută pe care o determină în unele episoade. În acest sens, vom prezenta, în cele ce urmează, cîteva situații epidemiologice ilustrative.

1. *Izbucnire epidemică cu S. typhimurium* într-un spital de pediatrie (77). Aceasta a totalizat 60 de cazuri, din care 58 sugari și 2 copii mici, în luna decembrie 1967. În infecție au fost antrenați sugari cu o precară stare de reactivitate (27 copii prematuri și 4 copii din sarcini gemelare). Majoritatea sugarilor erau alimentați artificial. În momentul îmbolnăvirii, 5 sugari erau atrepsici și 34 cu grade diferite de distrofie. Tabloul clinic a fost, în majoritatea cazurilor, de gastroenterită iar în rest cu aspect septicemic. Evoluția a 40 de cazuri a fost asociată și complicată de infecții otice și pulmonare din care 20 anterioare infecției salmonelozice. S-a înregistrat un portaj prelungit la copiii sub 1 an, favorizat de terapia cu antibiotice. Caracteristic acestui episod a fost letalitatea ridicată : 23,5% decese.

2. *Infecție nosocomială cu S. agona*. Acest serotip de salmonelă a fost izolat pentru prima oară în Moldova în anul 1973 de la cazuri sporadice cu enterită printre copiii spitalizați într-o secție de pediatrie din nordul Moldovei. Într-un interval numai de doi ani, toate unitățile sanitare cu profil de pediatrie din Moldova, inclusiv staționarele și leagănele de copii, au fost practic afectate. Serotipul *S. agona* se caracterizează printr-o largă răspîndire în teritoriu, într-un interval relativ scurt și determină focare cu o morbiditate foarte crescută, datorită potențialului său de difuzibilitate în unitatea în care a fost introdusă, avînd tendință de endemicizare.

3. *S. anatum*, un alt serotip de salmonelă întîlnit în infecțiile nosocomiale, este mai puțin răspîndit și cu o difuzibilitate mai redusă dar în continuă creștere începînd din anii 1964—1965. Unul din cele mai reprezentative focare determinate de această salmonelă a fost raportat într-o secție de pediatrie din sudul Moldovei, cu circuite funcționale deficitare. De la 65% dintre sugarii spitalizați pentru diferite afecțiuni s-a izolat, din coproculturi, *S. anatum*.

4. *S. emek* a fost semnalată, în exclusivitate, într-un spital de pediatrie din nordul Moldovei în anii 1971—1972. A determinat maximum de morbiditate în anii 1973—1974, după care incidența a scăzut în mod constant și rapid. Începînd cu anul 1977 acest serotip nu a mai fost izolat, fiind substituit de *S. agona*.

Referitor acum la implicațiile epidemiologice ale fenomenului de farmacorezistență, în cazul unor serotipuri de salmonele încriminate în infecțiile nosocomiale, trebuie să arătăm că există deseori diferențe semnificative. Astfel, *S. wien*, în raport cu alte salmonele considerate endemice, ca *S. typhimurium*, *S. enteritidis*, *S. panama*, *S. agona* etc. prezintă o remarcabilă farmacorezistență.

Scanned with OKEN Scanner

Infecțiile nosocomiale cu microorganisme „nou" intrate în patologie

Infecțiile cu *Serratia marcescens* (*Bacillus prodigiosus*) sînt din ce în ce mai frecvente, datorită intervenției acelorași factori ca și în alte infecții oportuniste ; utilizarea antibioticelor cu spectru larg, vîrsta, tare predispozante : litiaza renală, gastrectomii, colecistectomii, hidramnios, neoplasme vezicale, accidente vasculare cerebrale, intervenții chirurgicale complexe, etilism cronic.

Atît tulpinile de spital cît și cele „sălbatice", introduse în mediul spitalicesc, pot fi multiplurezistente la antibiotice (15, 45, 54, 62). Tulpini de *Serratia marcescens* au demonstrat capacitatea de a deveni rezistente și la amikacină, în cursul tratamentului cu acest antibiotic, ceea ce reduce substanțial posibilitatea folosirii acestuia în infecțiile cu *Serratia*.

În afară de cazuri sporadice s-au descris și izbucniri epidemice (rare), determinate de anumite serotipuri (62).

Enterobacter hafniae și *Enterobacter liquefaciens* sînt prezente, de asemenea, ca agenți ai infecțiilor de spital, cu o incidență apreciată sub 1% din toate enterobacteriaceele izolate ; determină enterocolite, infecții urinare, septicemii, infecții de tip respirator la bolnavii „problemă" (81).

Infecțiile cu *Bacteroides fragilis* (*Risterella, Eggerthella*), bacterie anaerobă, nesporulată sînt tipice pentru mediul chirurgical ; supurații după apendicite, colecistite, endometrite, afecțiuni renale, traumatisme (10, 37). Poarta de intrare și diseminarea este explicată de ecologia acestei flore și anume găzduirea frecventă în cavitatea bucală, tub digestiv, inclusiv vezica biliară, aparatul genital feminin. Se poate asocia cu *E. coli*, enterococ, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella* etc. Un rol deosebit îl joacă terenul : cu cît terenul este mai deficitar cu atît riscul determinării septicemice crește. Frecvența maximă a infecțiilor cu *Bacteroides fragilis* se întîlnește la vîrsta a III-a. Infecțiile determinate de acest microorganism sînt tot mai dese, ca urmare a îmbunătățirii investigațiilor de laborator și a selecției de tulpini rezistente la antibiotice (10).

Campylobacter enteritis (*Vibrio fetus*), întîlnit în patologia veterinară, în infecții cu caracter enzootic, determinînd avorturi la oi și vaci, constituie astăzi o bacterie oportunistă cu mare risc, îndeosebi pentru femeia gravidă și nou-născuți. Este încriminat în unele enterite, cu manifestări mai mult sau mai puțin grave ; poate produce stări septicemice (85).

Scanned with OKEN Scanner

Aeromonas hydrophila, microorganism ubicuitar poate provoca septicemii, îndeosebi la neoplazici și hepatici, ca și la alte categorii de persoane cu rezistență diminuată (insuficiențe renale, tratament cu imunodepresive). S-au descris și leziuni cutanate severe, asemănătoare acelora produse de *Ps. aeruginosa* (celulita și ectima gangrenoasă). Contaminarea se realizează prin mecanism fecal-oral. Infecțiile nosocomiale determinate de acest germen, ce face parte din pseudomonaceae, se descriu îndeosebi în secțiile de hemodializă și îmbracă aspect foarte grav, cu frecvente decese (84).

Yersinia enterocolittica ar putea fi încriminată, de asemenea, în unele infecții de spital (ex. septicemii) (4).

Și în cazul *Listeriei monocytogenes* se pune problema unor infecții nosocomiale, îndeosebi la persoanele supuse terapiei imuno depresive. Au fost descrise infecții de spital în secții de nou-născuți sau de dializă renală. Fără a se găsi explicații, se pare că în ultimii ani a crescut incidența infecțiilor de spital și cu *L. monocytogenes* (25).

Un aspect aparte al infecțiilor nosocomiale de origină bacteriană este oferit de noua bacterioză umană denumită boala Legiunii americane (18, 88). Agentul cauzal este o bacterie gramnegativ, (*Legionella pneumophila*) considerată a fi larg răspîndită în natură, sensibilă la eritromicină și rifampicină. Boala se manifestă fie ca o pneumonie rapid extensibilă, cu letalitate ridicată la vîrstnici, la deficienții imunologici sau cu boli subjacente, neoplazii, nefropatii etc., fie ca infecție benignă cu mialgii și discrete fenomene respiratorii, fără pneumonii.

Transmiterea se realizează pe cale aerogenă, așa cum aceasta a putut fi stabilită în cazul epidemiei din spitalul de psihiatrie din Pontiac-Michigan—prin sistemul de aer condiționat—ca și în situația descrierii primului focar epidemic din hotelul „A" din Philadelphia, cu ocazia adunării anuale a Legiunii americane (21—24 iulie 1976).

În ultimul timp această nouă bacterioză, a cărei diagnostic a fost pus la punct, a fost semnalată în 29 de state din S.U.A. în Anglia și Franța, îmbrăcînd uneori și caracter de infecție intraspitalicească (88).

Acinetobacter calcoaceticus este o bacterie aerobă gramnegativ, cu o largă răspîndire în natură, făcînd parte din flora normală a organismului uman. Întîlnită deseori pe tegumente, este izolată și din cavitatea orală, tractul respirator și intestinal.

Scanned with OKEN Scanner

Poate determina infecții nosocomiale, cu aspect endemic sau epidemic, la bolnavii cu rezistență redusă. În S.U.A. s-a remarcat o evidentă variație sezonieră a acestor infecții, avînd frecvența maximă în timpul verii. Au fost izolate preponderent tulpini aparținînd subspeciei *anitratus*, de la bolnavi cu pneumonii, din urină plăgi chirurgicale, sînge.

Pseudomonas cepacia, un alt microorganism oportunist a fost incriminat în infecții nosocomiale la persoanele drogate, la cei cu fibroză chistică, precum și la pacienți spitalizați. A fost pus în evidență și în unele soluții dezinfectante, printre care săruri cuaternare de amoniu.

Pneumococii rezistenți la penicilină, alături de *streptococii grup B*, care cîștigă teren din ce în ce mai mult printre nou-născuți și sugari, reprezintă agenți a căror rol în infecțiile nosocomiale nu poate fi astăzi deloc de neglijat (30, 33, 41, 44), așa cum de altfel, a fost demonstrat și în aria noastră geografică de Vâță *et al.* (79).

Infecțiile nosocomiale, parazitare sau fungice

Acestea constituie, la rîndul lor, o realitate a zilelor noastre. Ar fi să amintim aici pneumocistoza, afectînd cu precădere sugarii între 8 și 12 săptămîni, prematuri sau distrofici, cu spitalizări repetate sau din colectivități de cópii, apoi giardioza, aspergiloza, candidozele etc. (46).

Torulopsis glabrata, ciupercă levuliformă, saprofit la om, în cavitatea bucală, tractusul digestiv sau urogenital, ocupă un loc important printre agenții infecțiilor oportuniste în mediul de spital (7). A fost găsită asociată cu diverse bacterii sau cu *Candida*, determinînd infecții fungice mixte. Ca și în alte infecții cu microorganisme oportuniste și în cazul infecției cu *Torulopsis glabrata*, a cărei implicare în patologie este descrisă în anul 1950, intervin diverse condiții favorizante ce permit diseminarea acesteia în organism : diabet, hemopatii maligne, afecțiuni neoplazice, tratamentul cu corticoizi, antimitotice, antibiotice, intervenții chirurgicale, cateterizări etc. Se descriu septicemii, infecții renale, digestive, bronhopulmonare, esofagiene.

Infecțiile nosocomiale virale

Infecțiile nosocomiale virale ocupă un loc important în patologia actuală datorită :

Scanned with OKEN Scanner

— multitudinii agenților etiologici și posibilităților de diseminare pe diferite căi : *aerogen*, așa cum este situația virusurilor respiratorii (virusurile gripale, paragripale, adenovirusuri, virusul respirator sincițial, virusul citomegalic) dar și a altor virusuri ; *digestiv*, ca în cazul enterovirusurilor și rotavirusurilor ; *parenteral*, așa cum aceasta se realizează preponderent pentru virusul hepatitei tip B (tabelul V) ;

— riscului contractării, între zidurile spitalelor, de către bolnavi sau / și de personalul de spital, a unor boli determinate de agenți

TABELUL V

Infecții virale mai importante, cu caracter posibil nosocomial

(după M. Duca)

Mod de transmitere comun	Boala
Aerogen	Boli acute respiratorii : — virusuri gripale — virusuri paragripale — virus respirator sincițial — adenovirusuri (unele tipuri) — rinovirusuri — *Coxsackie A* (unele tipuri) — *Coxsackie B* (unele tipuri) Rujeola Rubeola Varicela Variola Febra de Lassa Febra hemoragică africană (Marburg/Ebola)
Alimentar (calea fecal-orală)	Hepatita virală tip A Febra de Lassa Infecții enterovirale Gastroenterită virală
Parenteral (prin inoculare sau altă procedură de tratament) sau obscur	Hepatita virală (tip B, tip A, alte)[1)] Febra hemoragică africană (Marburg/Ebola) Citomegalovirus[1)] Epstein—Barr virus[1)] Keratoconjunctivita cu adenovirus 8, 19, 29 etc.[2)] Conjunctivita hemoragică cu enterovirus 70 și *Coxsackie A* 24[2)]

Este suficient virus în 0,000025 ml sînge, ser, plasmă pentru a transmite hepatita tip B.

1) Transfuzie de sînge, transplante de organe, hemodializă, acupunctură.

2) În oftalmologie.

deosebit de agresivi, ca de exemplu : virusul variolei, virusurile unor febre hemoragice : Marburg, Ebola, Lassa sau virusul bolii Creutzfeld-Jakob etc. (19).

Trecînd în revistă rolul virusurilor în infecțiile nosocomiale vom aminti, în primul rînd, virusurile bolilor specifice copilăriei (rujeola, rubeola, varicela, parotidita epidemică, vaccina).

În ceea ce privește *variola*, această virozăeruptivă a determinat, într-un trecut nu prea îndepărtat (1946 — 1972), numeroase focare prin cazuri de import, în diverse spitale din Europa. Astfel, deseori, primele cazuri în focar au apărut printre personalul medico-sanitar intrat în contact cu cazul princeps—un călător sosit pe cale terestră, aeriană sau maritimă dintr-o țară endemică din Asia sau Africa.

În timpul a 11 episoade localizate de variolă în Europa, 96 de cazuri din 222 s-au datorat contagiunii de spital. De reținut că în epidemia de variolă din Iugoslavia care a evoluat în lunile ianuarie—martie 1972, însumînd 175 de cazuri, 48 de cazuri s-au înregistrat în Serbia ; dintre acestea 42 au avut la origine contaminarea în mediul spitalicesc (printre acestea s-au aflat 5 infirmiere și 2 medici).

Un exemplu al transmiterii intrainstituționale pe cale indirectă prin curenți de aer a virusului a fost oferit, la începutul anului 1970 de focarul epidemic de variolă care a evoluat într-un spital din orășelul Meschede (R.F.G.). Cazul index, un electrician vaccinat antivariolic în 1969 cu vaccin inactivat, apoi revaccinat fără succes cu vaccin variolic viu, s-a îmbolnăvit și a fost spitalizat la 10 zile după sosirea la domiciliul său din orășelul Meschede, venind de la Karachi. Diagnosticul de variolă a fost confirmat după 6 zile de spitalizare. Bolnavul prezenta o erupție confluentă, bronșită și tuse severă. Fără să existe posibilitatea unui contact direct cu bolnavul sau contaminarea prin obiecte, au fost înregistrate 17 cazuri secundare de variolă printre personalul de spital și bolnavi aflați la diferite etaje ale clădirii.

Infecțiile respiratorii acute sînt frecvent întîlnite în serviciile de pediatrie și instituții de copii, fiind determinate printre altele, de *virusurile gripale A și B, virusurile paragripale 1, 2, 3, virusul respirator sincițial, coronavirusuri, reovirusuri, adenovirusuri* (58).

Iată una din situațiile, de dată recentă, în care a fost implicat adenovirusul tip 4 în cazuri de febră faringoconjunctivală (50). Un copil de 5 ani, cu febră, conjunctivită, hipertrofie amigdaliană și vegetații adenoide este internat într-un spital din New York ; după 5 zile de spitalizare : insuficiență renală și hepatică, deces. Adenovirusul tip 4 s-a izolat din exsudatul faringian și scaune înainte de

deces, din ficat și plămîn, la necropsie. La 4 zile după internarea copilului, infirmiera care-l îngrijea a prezentat o conjunctivită. Ulterior, alte 37 de persoane din spitalul respectiv s-au îmbolnăvit, conjunctivita fiind pe prim plan, întovărășită sau nu de coriză, tuse, cefalee, adenopatie. Adenovirusul tip 4 a fost izolat atît din secrețiile oculare cît și din exsudatul faringian. Durata focarului epidemic : 6 săptămîni.

La rîndul nostru (66), am fost confruntați cu o epidemie de infecții respiratorii acute ce a evoluat într-un leagăn de copii și care a cuprins în interval de 3 săptămîni 89% din efectiv.

Cazurile index au fost reprezentate de doi copii prematuri, gemelari, ambii cu adenoidită cronică, transferați de la spitalul de copii în serviciul de carantină al leagănului de copii și care s-au îmbolnăvit la cîteva zile după admiterea în noua unitate. Îmbolnăvirile s-au caracterizat prin debut insidios, cu febră redusă sau fără febră și prezența fenomenelor catarale la nivelul căilor aeriene superioare. Prinderea plămînului a fost decelată, clinic și radiologic, fiind tradusă prin manifestări de pneumopatie interstițială. Durata bolii a variat între 4 și 10 zile iar evoluția a fost favorabilă în toate cazurile. Diagnosticul de adenoviroză a fost confirmat serologic prin reacția de fixare a complementului.

Infecțiile nosocomiale cauzate de *virusul respirator sincițial* (R.S.), sînt de asemenea, de remarcat în ultimii ani în servicii de pediatrie, cu precădere printre copiii ce necesită îngrijiri intensive, determinînd infecții ale căilor aeriene superioare și pneumonii—uneori grave (35,61).

Pe o perioadă de 6 ani, printre copiii internați în spitalul din Newcastle (42) s-au înregistrat 5 manifestări epidemice nosocomiale cu virus RS, la care s-au adăugat infecții cu virusuri paragripale, îndeosebi tipul 3 și virusuri gripale A și B. Metoda directă a anticorpilor fluorescenți s-a relevat extrem de utilă pentru depistarea rapidă a infecțiilor determinate de virusul RS.

În cadrul infecțiilor respiratorii o mențiune deosebită trebuie făcută asupra bronșitelor cronice și în a căror exacerbare, la bolnavii spitalizați, au fost implicate diverse tipuri de rinovirusuri dar și *Mycoplasma pneumoniae* (9, 11).

Au fost descrise numeroase infecții nosocomiale determinate de *virusul gripal A*, atît printre adulți cît și la copii (42). Astfel, Paisley și col. (cit. de 87) afirmă, în studiul lor, că printre sugari, 10% din cazurile de gripă au fost legate de infecții intraspitalicești. În serviciile de reanimare și terapie intensivă pentru nou-născuți, infecția s-a caracterizat, din punct de vedere clinic, prin apnee, letargie, scăderea

Scanned with OKEN Scanner

apetitului și alte semne nespecifice care nu se pot deosebi de acelea observate în cazul unei infecții bacteriene.

Infecția gripală nosocomială a reprezentat o importantă cauză a febrelor intercurente la un alt grup de copii mici sub 2 ani vîrstă. Copiii au continuat să excrete virusul 7—21 zile, spre deosebire de adulți la care excreția încetează după 3—4 zile. Așa cum relatează Hoffman și Dixon (cit. de 87) în cursul unei epidemii de gripă, 20% sau mai mult din persoanele infectate nu prezintă decît o infecție subclinică dar pot transmite infecția la alte persoane.

Împreună cu M. Duca (18) am putut stabili, într-o colectivitate închisă de copii de tip sanatorial, existența tot în proporție de 20% a infecțiilor gripale inaparente, în cadrul unui focar determinat de virusul gripal B.

Infecțiile cu *enterovirusuri* în mediul de spital sînt, de asemenea, de luat în considerație. Astfel, s-au citat izbucniri determinate de virusul ECHO 11, îndeosebi la copii sub 1 an vîrstă, în serviciile de nou-născuți, dintre care unele cu evoluție severă. Au fost încriminate și alte tipuri de virus ECHO, ca tipurile 18, 19 și 22, cauzînd variate manifestări clinice : infecții acute respiratorii, diaree, meningite, miocardite (48). Intr-un episod epidemic care a evoluat în decembrie 1977 în maternitatea Spitalului din Cambridge, avînd drept agent cauzal virusul ECHO 11, transferul infecției, de la un nou-născut la altul s-a realizat îndeosebi pe cale respiratorie prin intermediul adulților. S-au înregistrat 24 îmbolnăviri cu 3 decese.

Progresele realizate în diagnosticul de laborator al virozelor (microscopie electronică, imunofluorescență, tehnica ELISA, etc.) se reflectă și în posibilitățile actuale de evidențiere a noi agenți etiologici ai enteritelor și gastroenteritelor infantile. Este cazul în primul rînd, al *rotavirusurilor* dar și al *coronavirusurilor*, încriminate în infecții de tip nosocomial (38,47). Rotavirusurile au fost detectate în fecalele a peste 50% din sugarii și copiii mici cu vărsături și diaree acută de origine, anterior, nebacteriană. Copiii elimină virus îndeosebi în primele 6 zile de boală dar o parte din ei și o mai lungă durată, ceea ce justifică izolarea lor.

Se subliniază că infecțiile cauzate de rotavirusuri pot îmbrăca aspect endemic în colectivități închise de copii, cu deficiențe igienico-sanitare.

Virusul citomegalic produce infecții asimptomatice dar, uneori, sindroame asemănătoare cu mononucleoza infecțioasă sau de tip pneumonic, îndeosebi în cazul copiilor debilitați sau imunodepresați (43).

Scanned with OKEN Scanner

Dintre alte infecţii virotice cu caracter nosocomial trebuie citată *infecţia herpetică* care se transmite în condiţii de contact strîns şi lipsă de igienă. Episoadele epidemice de infecţii herpetice primare se citează şi în mediul de spital dar mai ales în orfelinate, cu o morbiditate, în acest caz, în jur de 50% din efective.

O menţiune deosebită trebuie făcută asupra *hepatitei virale*, îndeosebi în cazul hepatitei tip B şi a hepatitei non A non B, care constituie entităţi nosologice cu remarcabil caracter iatrogen.

Dintre *febrele hemoragice* de natură virală, conturate ca entităţi morbide în ultimii ani, menţionăm *boala Marburg*, *febra de Lassa* şi *febra de Ebola*, caracterizate şi printr-un pronunţat aspect iatrogen (49, 60, 82, 86).

Boala Marburg, diagnosticată pentru prima oară în anul 1967 în Europa în două oraşe din R.F.G., şi în Iugoslavia, la Belgrad, printre personalul laboratoarelor care a lucrat cu ţesuturi infectate de la maimuţe verzi (*Cercopithecus aethiops*), a fost întîlnită la medici sau infirmiere care au îngrijit cazurile primare. Febra de Marburg este letală în 40% din cazuri.

Semnalată în anul 1969, cu ocazia decesului unei infirmiere misionare în Africa de Vest, *febra de Lassa* (Lassa este o mică localitate în Nigeria) este, de asemenea, o febră hemoragică de etiologie virală (agentul cauzal face parte din Arenavirusuri). Indicele de decese a variat în funcţie de epidemii, între 36 şi 67%, membrii aparţinînd personalului sanitar, fiind, la rîndul lor, victime. Datorită relativei uşurinţe de transmitere interumană sînt posibile infecţii de tip nosocomial; de aceea în spitalele unde sînt admişi bolnavii cu febră de Lassa se vor lua toate măsurile pentru a împiedica contaminarea avîndu-se în vedere posibilităţile de transmitere de tip aerogen prin picături Flügge, picături-nuclei şi praf sau prin obiecte contaminate cu produsele patologice ale bolnavilor (secreţiile căilor respiratorii, urină, sînge).

A treia febră hemoragică de etiologie virală, de dată recentă (1976) (virus „vechi" pentru natură şi „nou" pentru medici) este *febra de Ebola* (8, 14, 21), care a fost semnalată în Sudan şi Zair. Agentul cauzal este diferit de virusul febrei Marburg—deşi se aseamănă morfologic—şi de virusul febrei de Lassa şi a fost denumit virusul Ebola după numele unui rîu din apropierea satului Yambuku din Zair, prima localitate contaminată. Triada: erupţie cutanată, hemoragii difuze şi leziuni faringiene este evocatoare; letalitatea ridicată: 284 cazuri în Sudan cu 53% decese; 318 cazuri în Zair cu 88% decese. Această febră hemoragică severă a determinat infecţii nosocomiale într-un

spital școală sudanez de la Maridi (76 cazuri cu 41 decese din 230 membri ai personalului de spital).

Primul caz de febră hemoragică virală acută în Zairul septentrional a fost înregistrat la un bolnav căruia i s-a administrat o injecție de clorochină pentru paludism prezumabil în serviciul de consultații externe de la spitalul misiunii Yambuku ; în interval de o săptămînă, numeroase alte persoane cărora li s-au administrat injecții în același spital au contractat febra hemoragică de Ebola. Boala a survenit și printre persoanele în contact strîns cu bolnavul (rude). Cea mai mare parte a cazurilor s-au produs în primele 4 săptămîni ale epidemiei, după care spitalul a fost închis, 11 din cei 17 membri ai personalului decedînd de aceeași maladie.

Transmiterea primară a infecției prin seringă, a fost dominantă. Au existat mari insuficiențe în sterilizarea seringelor, ceea ce a favorizat vehicularea virusului. Astfel, pentru tratamente parenterale, personalul mediu folosea numai cîte 5 seringi în fiecare dimineață, atît pentru pacienții externi, pentru femeile din clinica de consultații prenatale, cît și pentru pacienții spitalizați. Aceste seringi erau trecute de la un pacient la altul fără a fi sterilizate, ci numai spălate cu apă caldă ; uneori au fost fierte abia la sfîrșitul fiecărei zile de lucru.

Se consideră că în ultimii 30 de ani nu a mai fost semnalată în lume o mai dramatică și explozivă epidemie a unei boli virale acute, cu un indice de decese de 88% în Zair, indice depășit doar de infecția rabică.

Iată, prin urmare, un exemplu fără echivoc care ne amintește de riscurile transmiterii și a altor boli prin seringi contaminate cu sînge virulent, printre care, fără îndoială, se plasează hepatita tip B. S-a afirmat, referitor la febra de Ebola, că în condiții precare de funcționalitate, spitalul rural poate deveni „un veritabil bulion de cultură", jucînd rol potențial de amplificare a fenomenului epidemiologic.

În sfîrșit, se discută astăzi, din ce în ce mai mult, de *boala Creutzfeld-Jakob* (23), afecțiune a sistemului nervos central de natură virală, cu evoluție lent progresivă și sfîrșit fatal, ce apare la adulți, de vîrstă medie. Incubația variază între 8 luni și cîțiva ani. În antecedentele bolnavilor se citează, deseori, existența unei intervenții pe creier sau pe globul ocular. Astfel, s-au semnalat cazuri de transmitere prin electrozi encefalografici stereotaxici contaminați sau prin grefă corneană, ceea ce demonstrează caracterul iatrogen al acestei infecții. Există raportate totuși puține îmbolnăviri cu caracter profesional printre personalul medico-sanitar ce îngrijește pacienții cu boala Creutzfeld-Jakob ; nu s-au semnalat nici accidente de laborator.

Scanned with OKEN Scanner

Această afecțiune se întîlnește pe tot globul, cu o frecvență de două cazuri la 1 milion, cu excepția evreilor din Libia la care se înregistrează o rată de peste 30 de ori mai mare și a unei zone din Slovacia centrală, adiacentă Ungariei, unde frecvența este, de asemenea, foarte crescută.

Ar fi de menționat, poate, tot aici, riscul potențial al contractării *turbării* după transplante de cornee.

*

Din paleta atît de diversificată, polietiologică a infecțiilor nosocomiale din zilele noastre (22, 24, 26, 27, 28, 34, 43, 50, 51, 52, 55, 57, 83) două categorii de agenți invadatori reținem, în final, atenția: bacteriile oportuniste, dintre care unele nou intrate în patologia de spital—favorizată de multitudinea de manevre iatrogene—și virusurile: virusuri respiratorii, enterovirusuri—rotavirusuri și virusurile hepatitice.

Simptomatologia, deseori necaracteristică, scapă observației clinice, stabilirea rolului etiologic prezintă dificultăți iar criteriile epidemiologice pentru diagnosticul prezumtiv de infecție nosocomială sînt pline de lacune în multe conjuncturi. Aceasta cu atît mai mult cu cît microorganismele oportuniste sînt evidențiabile, în egală măsură, la bolnavi, la persoane sănătoase și în mediul ambiant (20, 36, 39, 40).

Aceste dificultăți, legate de etichetarea rolului etiologic al bacteriilor oportuniste, ca și a unor enterovirusuri—rotavirusuri, explică necesitatea cooperării în echipă, în tripleta: clinician, microbiolog, epidemiolog.

ORIENTĂRI PROFILACTICE ÎN INFECȚIILE CU MICROORGANISME OPORTUNISTE

Rolul laboratorului în supravegherea infecțiilor nosocomiale. Hospitalismul modern, obligă clinicianul, bacteriologul și epidemiologul, să adopte o anumită strategie în vederea preîntîmpinării episoadelor epidemice intraspitalicești în care intervin, cu precădere, bacteriile condiționat patogene.

În acțiunile cu caracter preventiv, supravegherea bacteriologică deține un rol hotărîtor, urmărind depistarea surselor de infecție și cunoașterea particularităților biologice ale bacteriilor izolate, inclusiv sensibilitatea lor la antibiotice. Laboratorul este în măsură să stabilească, în același timp, originea și modalitatea de contaminare intraspitalicească, apelînd la metode de investigație: identificări serologice, lizotipia, bactericinotipia sau antibiotipia. Prin examene

bacteriologice sistematice, se poate surprinde circulația anumitor tipuri de microorganisme selectate în mediul de spital. Inventarierea acestora și evaluarea semnificației lor epidemiologice, mai ales în cazul bacteriilor cu patogenitate condiționată, nu este deloc ușoară; de aceea rezultatele examenelor de laborator trebuie corelate obligator cu datele clinice și circumstanțele epidemiologice.

Militäm, de aproape două decenii, pentru instituirea, în fiecare unitate spitalicească, a unei metodologii de supraveghere cît mai rațională și mai economică, care vizează sursele potențiale de infecție: bolnavi spitalizați și personal de spital. Chiar simplele „instantanee bacteriologice", judicios practicate, pot furniza clinicianului, în perioadele de aparentă liniște epidemiologică, informații utile asupra existenței și a nivelului fondului endemic din unitate, deseori la limita vizibilității clinice.

Iată, în cele ce urmează, modul în care o astfel de anchetă a folosit ca instrument, în evaluarea și obiectivarea, retrospectivă și prospectivă, a potențialului epidemiologic dintr-o unitate spitalicească (71).

Spitalul X, reprezintă o construcție modernă, monobloc, în care funcționează majoritatea secțiilor de specialitate, la nivel județean. Solicitați de a ne pronunța asupra funcționalității serviciilor spitalului, am fost sesizați de consumul de antibiotice, oarecum exagerat, fapt pentru care am întreprins un sondaj bacteriologic din care a rezultat o proporție ridicată de purtători de stafilococ patogen în secțiile obstetrică-ginecologie și pediatrie. Ancheta epidemiologică retrospectivă a arătat că în secția de obstetrică-ginecologie fuseseră semnalate, în ultimile luni, infecții cu stafilococ: mastite și supurații ale peretelui abdominal după cezariene la mame și piodermite la copii, unele tulpini izolate din aceste afecțiuni aparținînd lizotipului 52A.

Avîndu-se în vedere persistența endemică a afecțiunilor stafilococice în secțiile controlate, am folosit tiparea fagică în scopul stabilirii originii contaminării. S-a evidențiat predominanța tulpinilor din grupul I, printre care, în primul rînd, lizotipul 52A, același care a fost încriminat în infecțiile stafilococice amintite.

În posesia datelor furnizate de lizotipie, o analiză epidemiologică ce s-ar fi cerut a fi efectuată cu mult timp înaintea sondajului nostru, ar fi remarcat existența a numeroase surse potențiale de infecție în mediul de spital, printre purtătorii nezofaringieni. Într-adevăr, din totalul tulpinilor tipabile, 72% s-au încadrat în grupul I fagic, fiind reprezentate de lizotipurile 52; 52A/80; 81, 80/81, recunoscute ca avînd evidentă agresivitate și difuzibilitate.

Scanned with OKEN Scanner

Prin urmare, o supraveghere bine condusă din punct de vedere al valorificării integrale a datelor de laborator ar fi scos în evidență relația cauzală dintre apartenența majorității tulpinilor de stafilococ izolate de la purtători și acelea provenind din afecțiunile stafilococice. Cunoscîndu-se configurația lizotipurilor de stafilococ circulante s-ar fi putut interveni prin depistarea, printre personalul de spital, a purtătorilor unor asemenea lizotipuri, excluderea lor de la îngrijirea copiilor nou-născuți și a anumitor categorii de bolnavi cu risc crescut și încercări de sterilizare pentru debarasarea de tulpinile potențial epidemice, de ex. prin aplicații locale, în vestibulul nazal, de creme sau instilații cu antiseptice și antibiotice : clorhexidină 0,1% + sulfat de neomicină.

Orientări profilactice în problema farmacorezistenței bacteriene. Plecînd de la ideea de bază și anume că rezistența bacteriană nu este urmarea intervenției directe a antibioticelor ci germenii rezistenți sînt numai selecționați de aceste valoroase produse și că există o relație bine stabilită între frecvența și intensitatea utilizării lor și apariția tulpinilor rezistente, înseamnă că, în primul rînd, va trebui să instituim o politică cît mai judicioasă de aplicare a antibioticelor.

Dacă riscul cel mai mare îl reprezintă mediul de spital, înseamnă că acțiunile noastre trebuie focalizate în acest mediu unde sînt necesare măsuri riguroase de raționalizare a terapiei cu antibiotice, față de care selecția de tulpini microbiene rezistente se realizează rapid.

Fără îndoială că laboratorului îi revine misiunea de a stabili concentrația minimă inhibitorie pe tulpinile izolate de la bolnavi, pentru a putea institui un tratament eficient. De asemenea, laboratorul are sarcina de a semnala clinicianului modificările ce apar în biotipurile circulante ale microflorei din ambianța de spital. De altfel, ansamblul de măsuri ce trebuie instituite pentru controlul apariției și circulației microorganismelor antibioticorezistente, este tocmai acela care vizează supravegherea și profilaxia infecțiilor nosocomiale.

Pentru supravegherea cu laboratorul, pe plan epidemiologic și ecologic, a tulpinilor microbiene farmacorezistente, atît în cadrul speciilor recunoscute ca patogene, cît mai ales a acelora cu patogenitate condiționată, se impune organizarea, la nivel național, a unor laboratoare de referință, profilate pe problemele rezistenței la antibiotice.

Scanned with OKEN Scanner

Rezultatele obținute prin acțiunile de supraveghere pe diferite planuri : clinic, epidemiologic, genetic, vor trebui să facă obiectul informării întregului corp medical privind evoluția rezistenței bacteriene (aspecte de etapă) și, îndeosebi, să semnaleze, în timp util, apariția unor caractere noi de rezistență, într-o anumită regiune, cu alte cuvinte prezența și circulația unor tulpini cu markeri de rezistență încă nesemnalați.

Dată fiind existența diverselor microorganisme multiplurezistente și riscul circulației acestora înterțări, este necesară identificarea tulpinilor, prin caracterizarea diverselor plasmide, efectuîndu-se așa-zisele studii epidemiologice la nivel molecular. Este necesar să se supună acestui tip de studiu toate tulpinile bacteriene rezistente, întîlnite în episoadele epidemice intraspitalicești cu agenți microbieni „oportuniști" ; *Klebsiella, Pseudomonas, Proteus, Serratia, Staphylococcus.*

Igiena intraspitalicească : utilizarea dezinfecției. Există suficiente dovezi asupra relației dintre incidența infecțiilor nosocomiale și gradul de contaminare al mediului de spital. Cu cît deficiențele igienico-sanitare sînt mai mari, cu atît crește riscul infecțiilor încrucișate prin existența rezervorului de tulpini farmacorezistente, reprezentat îndeosebi de purtătorii din rîndul personalului medico-sanitar și de bolnavii cu spitalizări prelungite.

De aceea înainte de a se apela la tehnici sofisticate de protecție și de izolare a bolnavilor, acțiunile profilactice trebuie axate pe măsuri care să împiedice contaminarea sau să asigure decontaminarea. Astfel, începînd cu banala curățenie și elementarul gest al spălării mîinilor, al tehnicii lucrului aseptic, numeroase sînt acțiunile ce trebuie întreprinse în vederea limitării riscului contractării infecțiilor nosocomiale: izolatoare protectoare pentru diverse categorii de bolnavi, încălțăminte, îmbrăcăminte și măști adecvate pentru personal, controlul bacteriologic al mediului, supravegherea circuitelor rufăriei și a alimentului, controlul personalului din blocul alimentar, controlul spălătoriilor și a sistemelor de transport. O grijă deosebită se va acorda controlului medicamentului, avîndu-se în vedere riscul contaminării acestuia în diverse circumstanțe, cu variate microorganisme. Se știe că soluțiile perfuzabile se pot contamina ușor fiind la originea unor infecții severe. La acestea și la multe altele, stipulate în indicațiile tehnice elaborate de organele de resort, printre care depistarea și eventuala tratare a purtătorilor de germeni cu potențial epidemic, se adaugă studiile referitoare la realizarea noilor spitale, a sistemelor de climatizare, studiile privind proiectarea unităților de terapie intensivă etc.

Scanned with OKEN Scanner

Multe probleme sînt încă de soluționat și în domeniul dezinfecției și sterilizării în spitale. Astfel, este necesară normalizarea procedeelor de curățire și dezinfecție a suprafețelor, de verificare a eficienței dezinfecției mîinilor.

Numeroase sînt substanțele folosite în dezinfecția chimică. Amintim aici, în afară de fenoli și cunoscuta formaldehidă, betapropiolactona, oxidul de etilen și peracidul acetic, substanțe cu acțiune bactericidă, sporidică și virucidă, prin care se realizează și o sterilizare la rece.

Pentru dezinfecția mîinilor personalului sau pentru baia copiilor, au fost obținute, în infecțiile stafilococice, rezultate bune prin folosirea hexaclorofenului sol. 3%. Aspecte negative : favorizează multiplicarea bacteriilor gramnegativ; are uneori efecte neurotoxice datorită absorbției sale prin pielea nou-născutului subponderal, în primele 10 zile de viață.

Dat fiind marile riscuri ale diverselor manevre instrumentale, o grijă deosebită va fi acordată lucrului aseptic, dezinfecției riguroase a instrumentarului (eventual instrumentar de utilizare unică), pentru ca prin porțile de intrare create artificial să nu pătrundă agenții microbieni.

Alegerea substanței dezinfectante are o deosebită importanță în practica dezinfecției în episoadele epidemice intraspitalicești de variată etiologie sau cînd se constată circulația și frecvența crescută a unor microorganisme condiționat patogene în unități medicale, îndeosebi cu paturi. În cazul existenței unor infecții cu polietiologie, dezinfecția va trebui efectuată cu o substanță cu spectru antibacterian foarte larg, așa cum este cloramina.

Unele dezinfectante, deși au o amplă acțiune antibacteriană, nu au efect suficient asupra unora dintre bacterii în condiții uzuale, creîndu-se probleme în legătură cu rezistența, prin selecție, cu multiple implicații în controlul infecțiilor intraspitalicești. Din această categorie vom aminti fenolul care selectează în mod curent, în spital, tulpini rezistente, de ex. din cadrul speciilor *Pseudomonas*, *Proteus*, *Klebsiella*, prin aplicări necorespunzătoare. Pentru evitarea selecției tulpinilor microbiene rezistente apare necesitatea ca, alternativ, sau cel puțin periodic, să se folosească alți dezinfectanți chimici cu același spectru. Este, necesară, de asemenea, cunoașterea sensibilității *in vitro*, față de diverse antiseptice, a microorganismelor din mediul de spital, prin practicarea antiseptogramelor.

Protecția bolnavilor cu risc crescut. În afara izolării acestora și a altor măsuri care să împiedice riscul contaminărilor cu bacterii de

spital se insistă astăzi asupra rolului pe care-l pot juca imunoglobulinele în prevenirea infecției, ca și al imunizărilor artificial-active. În această direcție menționăm prepararea și aplicarea în țara noastră de către un colectiv din Institutul Cantacuzino București a unui vaccin polivalent cu *Ps. aeruginosa*, pentru protecția arșilor (31). Sînt speranțe, în ceea ce privește posibilitatea realizării unui vaccin oral polivalent care să asigure rezistența specifică în infecțiile bacteriene cu localizare intestinală, inclusiv în enterita cu salmonele. De asemenea, a fost experimentată, cu rezultate bune, imunizarea gravidelor, în ultimul trimestru de sarcină, cu anatoxină stafilococică, în vederea reducerii morbidității prin infecții stafilococice, atît la mamă cît și la făt.

În scopul protejării nou-născutului, colonizarea artificială a acestuia cu tulpina de stafilococ auriu 502A, bazată pe fenomenul de interferență bacteriană, a dat rezultate bune în controlul unor episoade epidemice de infecții stafilococice, împiedicînd grefarea stafilococilor de spital în nazofaringe. Asigurarea, pe cît posibil, pentru sugari, a alimentației naturale joacă un important rol profilactic : limitează riscul infecției exogene și furnizează copilului substanțe antiinfecțioase.

CONTROLUL INFECȚIILOR VIRALE

În fața tabloului clinic și etiologic diversificat, ca și al dramatismului unora dintre aceste infecții, acțiunile de control trebuie diferențiate și adaptate circumstanțelor. În primul rînd este necesară stabilirea diagnosticului etiologic, cu toate că în practica curentă există dificultăți datorită unor insuficiențe tehnice. Se va elucida apoi mecanismul (sau mecanismele) de contaminare și vor fi neutralizate posibilitățile de transmitere. Concomitent vor fi întreprinse acțiuni de protejare a receptivilor (chimioprofilaxie, imunoprofilaxie etc.).

În variolă, ca și în febrele hemoragice de tip Lassa, Marburg sau Ebola, în afară de stricta izolare a bolnavilor și de îngrijirea acestora de către personal bine instruit, care va folosi echipament special, după modelul aceluia preconizat în pestă, se vor lua toate măsurile pentru a nu se realiza intercontaminarea : instrumentar propriu și deservire separată (spălătorie, bloc alimentar etc.). O atenție deosebită se va acorda și împiedicării transmiterii aerogene. Pentru o cît mai eficientă izolare se recomandă folosirea unor corturi speciale de plastic.

Scanned with OKEN Scanner

Se vor institui măsuri riguroase în ceea ce privește modul de transport și depozitare a echipamentului de protecție care va fi dezinfectat prin autoclavare ; procedee similare vor fi folosite pentru lenjeria bolnavilor care va fi plasată în saci de plastic și va fi sterilizată prin autoclavare, înainte de a fi spălată. Se vor incinera vasele de noapte și sacii de plastic, folosiți la transportul lenjeriei.

Pentru dezinfecția continuă și terminală se utilizează : hipocloritul de sodiu, soluție apoasă 2% ; fenolul soluție apoasă 2%, la care se adaugă 0,5% bicarbonat de sodiu pentru prevenirea coroziunii instrumentarului de metal ; iodoforii ; formalina, soluție 2%.

Camerele unde au fost spitalizați bolnavii vor fi dezinfectate prin spălare cu soluții de hipoclorit de sodiu sau de calciu sau fenol, după care vor fi lăsate neutilizate 3—4 zile, realizîndu-se în acest timp, maximum de ventilație.

În cazul variolei, perioada de izolare a bolnavilor este de 40 de zile, sau pînă la căderea ultimei cruste. În febra de Lassa, virusul poate fi excretat prin urină peste 30 de zile. În febrele Marburg și Ebola, izolarea bolnavilor va fi de cel puțin 7 zile de la căderea febrei sau 21 zile de la debutul bolii. De menționat că virusurile Marburg și Ebola au fost detectate în lichidul seminal și în camera anterioară a ochiului, la peste două luni de la debutul bolii.

Deoarece în aceste boli există un deosebit risc de contaminare prin aerosoli și la necropsie, se va utiliza echipament de protecție adecvat. Înainte de a fi îngropate, cadavrele trebuie învelite în cearșafuri înmuiate în soluții dezinfectante și apoi în folii de plastic.

În boala Creutzfeld-Jakob, agentul cauzal este inactivat după cel puțin o oră de autoclavare la 120°C. Formolul și alcoolul 70% nu au acțiune distructivă. Virusul rezistă razelor ultraviolete și radiațiilor ionizante. Dintre dezinfectante sînt eficiente : hipocloritul de sodiu, soluție 5%, fenolii, soluțiile alcoolice iodate. Vor fi luate măsuri pentru evitarea contaminării cu sînge, lichid cefalorahidian sau țesut cerebral virulent, pe cale parenterală. În caz de înțepătură accidentală, plaga va fi atent dezinfectată cu o soluție de fenol, hexaclorofen, hipoclorit de sodiu sau lizol.

Se va proceda la dezinfecția electrozilor stereotaxici utilizați în encefalografii, apelînd la soluții de hipoclorit de sodiu ; se vor autoclava acele de puncție lombară și se va proceda la decontaminarea tonometrelor.

O grijă deosebită se va acorda tratamentelor dentare și procedurilor chirurgicale pe creier și cornee, în cazul adulților demenți. Se va asigura o cît mai corectă sterilizare a echipamentului de protecție

Scanned with OKEN Scanner

și a instrumentarului ce a fost folosit pentru intervenții stomatologice, oculare sau pe creier. Precauții vor trebui luate și în cazul necropsiilor și manipulării în laborator a țesuturilor, lichidului cefalorahidian și sîngelui.

Dintre bolile virale enumerate, doar în variolă se poate realiza o protecție eficientă a contacților, folosind vaccinarea și/sau revaccinarea antivariolică, imunoglobulinele vaccinale sau chimioprofilaxia cu Marboran.

Pentru grupul virozelor respiratorii și al enterovirozelor, măsurile de control sînt relativ bine cunoscute : spitalizarea bolnavilor și suspecților în camere boxate, măsuri de supraveghere epidemiologică, dezinfecție continuă și terminală etc.

O atenție deosebită va fi acordată infecțiilor nosocomiale în care sînt implicate diverse virusuri respiratorii în cazul copiilor mici (sugarilor) și la care aceste infecții pot evolua mult mai sever decît la adult, îndeosebi în cazul acelora care prezintă cardiopatii congenitale, malformații ale sistemului nervos, arierație mintală gravă, fibroză chistică a pancreasului.

De menționat că principala modalitate de transmitere a infecțiilor virale respiratorii în spitale se realizează prin intermediul personalului de spital, al părinților și vizitatorilor și mai puțin ca urmare a contactului direct dintre bolnavi. De aceea, membrilor personalului de spital care prezintă o boală respiratorie acută trebuie să li se interzică accesul la îngrijirea copiilor, îndeosebi a sugarilor, pe timp de cîteva zile, excreția virusurilor respiratorii la adulți fiind — așa cum am văzut în cazul virusurilor gripale — de scurtă durată.

Este de recomandat vaccinarea antigripală a personalului de spital cu cîteva săptămîni înainte de debutul sezonului epidemic. În ceea ce privește utilizarea, în scop profilactic, a amantadinei, aceasta ar trebui luată în considerație în cazul personalului de spital nevaccinat sau în cazul subiectelor nevaccinate dar la care vaccinarea s-a efectuat foarte recent. Deoarece amantadina nu pare să suprime răspunsul în anticorpi, ea poate fi utilizată ca profilactic, în asociație cu vaccinul antigripal inactivat, pînă la apariția unui răspuns imunitar eficient. Administrarea amantadinei trebuie făcută cu prudență, respectîndu-se întocmai contraindicațiile : nefropatii, insuficiență cardiacă, hipertensiune arterială, afecțiuni hepatice, bolnavi psihici. Din cauza efectelor posibile asupra dezvoltării fătului, amantadina nu va fi dată mamelor care alăptează, deoarece acest chimioterapic se elimină prin lapte.

Scanned with OKEN Scanner

Dintre bolile cu puternic caracter nosocomial, de tip iatrogen, hepatita virală ocupă un prim plan. Existența acestei viroze în mediul de spital este favorizată de concentrarea izvoarelor de infecție și de intervenția unor căi artificiale de transmitere. Deoarece personalul medico-sanitar se poate contamina, cu relativă ușurință, de la bolnavii cu hepatită virală, cu forme clinice sau subclinice, sînt necesare măsuri de protecție, în scopul evitării contaminării pe cale orală sau parenterală, prin sînge, plasmă, ser, salivă, exsudate pleurale sau sinoviale, urină, fecale, țesuturi și organe.

Periodic, se va efectua controlul întregului personal medico-sanitar în vederea detectării purtătorilor de AgHBs.

În cazul contaminării cu produse provenind de la bolnavi de hepatită tip B, AgHBs pozitivi, se preconizează administrarea de imunoglobuline umane specifice, preparate din seruri provenite de la persoane cu anti-HBs ; în lipsa lor se pot folosi și imunoglobulinele standard, în doză de 0,20 ml/kilocorp.

Se vor institui măsuri drastice de dezinfecție și sterilizare, cu agenți eficienți (tabelul VI).

Pentru personalul medico-sanitar din sectoare cu risc (unități de hemodializă, servicii de obstetrică-ginecologie, chirurgie, boli infecțioase, laboratoare, centre de recoltare și conservare de sînge), se întrevede posibilitatea protejării lor prin administrarea de vaccinuri anti-AgHBs.

*

În concluzie, oricare ar fi agentul implicat în infecțiile nosocomiale, măsurile de prevenire și combatere ce se cer a fi instituite se referă la : supravegherea atentă, clinico-epidemiologică și cu laboratorul a unităților sanitare, asigurarea posibilităților de izolare și a unor circuite corespunzătoare ; măsuri de dezinfecție ; evitarea suprasolicitărilor spațiului de spitalizare ; respectarea, de către personalul medico-sanitar, a prescripțiilor elementare de igienă intrainstituțională, începînd cu spălarea corectă a mîinilor și a folosirii adecvate a echipamentului.

BIBLIOGRAFIE

1. Amirak I. D., Williams R. J., Noone P., Wills M. R.: Amikacin resistance developing in patient with *Pseudomonas aeruginosa* bronchopneumonia. Lancet, 1977, 1, 8010, 537.

TABELUL VI

Indicațiile dezinfecției și sterilizării în prevenirea și combaterea hepatitei B în mediul spitalicesc
(după : Bond *et ac.* 1977)

Suportul supus dezinfecției/ sterilizării	Dezinfecția/sterilizarea în caz de contaminare								
	Slabă			Medie			Puternică		
	Agentul	Conc. (%)	Timp exp.	Agentul	Conc. (%)	Timp exp.	Agentul	Conc. (%)	Timp exp.
Obiecte dure și cu suprafețe netede	Fierbere	—	30 min.	Fierbere	—	30 min.	Autoclavare	121°C	15 min.
	Formaldehidă*	3	10 min.	Formaldehidă	3	30 min.	Poupinel	180°C	1 oră
	Glutaraldehidă**	2	10 min.	Glutaraldehidă	2	30 min.	Oxid de etilen	30	3 1/2 — 16 ore
	Hipoclorit de sodiu	0,5	10 min.	Hipoclorit de sodiu	0,5	30 min.	Formaldehidă	8	12 ore
	Iodofori	0,5	10 min.	Iodofori	0,5	30 min.	Glutaraldehidă	2	10 ore
Obiecte rugoase	Idem			Idem			Autoclavare	121°C	15 min.
							Oxid de etilen	—	4-16 ore
Obiecte din material plastic	Idem			Idem			Autoclavare	121°C	15 min.
							Oxid de etilen	30	3 1/2 — 16 ore
							Formaldehidă	8	12 ore
							Glutaraldehidă	2	10 ore
Instrumente de vizualizare	—			Formaldehidă	3	12 ore	Oxid de etilen	30	3 1/2 — 16 ore
				Glutaraldehidă	2	10 ore			
				Hipoclorit de sodiu ; Iodofori	0,5	30 min.	Formaldehidă	8	12 ore
					0,5	30 min.	Glutaraldehidă	2	10 ore
Termometre	—			Idem			Idem		
Instrumente cu articulații	Fierbere	—	30 min.	Fierbere	—	30 min.	Idem		
	Formaldehidă	3	10 min.	Formaldehidă	3	10 min.			
	Glutaraldehidă	2	10 min.	Glutaraldehidă	2	10 min.			
	Iodofori	0,5	10 min.	Iodofori	0,5	10 min.			
Uși, geamuri, pereți, pardoseli, mese, aparatură, telefoane	Formaldehidă	3	10 min.	—			—		
	Glutaraldehidă	2	10 min.						
	Hipoclorit de sodiu ; Iodofori	0,5	10 min.						

* Formaldehidă : soluție apoasă ** Glutaraldehidă : soluție apoasă alcalină

Scanned with OKEN Scanner

2. Arosio E., Spiazzi G., Pancera P. *et al.* : Role of some oportunistic Gram-negative bacteria in urinary tract infections, vol. : VII*th* Intern. Congress Infect. Parasit. Dis., Report II, Varna, Bulgaria, 2—6 oct. 1978.
3. Basset D. J. C.: Common source outbreaks in: Causes and prevention of sepsis due to Gram-negative bacteria. Proc. Roy. Soc. Med., 1971, 64, 980.
4. Baudoux M., Bertho J. M., Bourgeois H.: Un cas de septicémie à Y. *enterocolitica*. Méd. malad. inf., 1978, 2, 62.
5. Bercovici C., Agafiței V., Iosub C. *et al.*: Enteropatogenitatea colibacililor $0_1—0_{25}$ pentru copii. Date de laborator și aspecte epidemiologice. Rev. Med. Chir. Iași, 1975, 4, 543.
6. Bergner E., Pop. St.: Aspecte noi în patologia infecțioasă. Viața Medicală, 1971, 21, 999.
7. Bergogne-Berezin E., Slim A.: Les infections humaines à *Torulopsis glabrata*. Méd. Malad. Infect., 1976, 6, 7, 248.
8. Brès P.: The epidemic of Ebola haemorrhagic fever in Sudan and Zaire 1976. Bull. World Health Org., 1978, 56, 2, 245.
9. Buscho R. O., Saxtan D., Shultz P. S., Finch E., Mufson M. A.: Infections with viruses and *Mycoplasma pneumoniae* during exacerbation of chronic bronchitis. J. Infect. Dis., 1978, 137, 4, 377.
10. Cadoz M., Beucler A., Dublanchet A., Richard A., Deborne B., Lafaise C.: Septicémies à *Bacteroides fragilis*. Particularités cliniques et évolutives de 33 observations. La Nouv. Presse Méd., 1978, 7, 23, 2045.
11. Carré J. C., Condouret S. *et al.*: Manifestations cardiopulmonaires des infections par le *Mycoplasma pneumoniae*. Nouv. Presse Méd., 1978, 7, 27, 2373.
12. Căruntu Fl.: Infecțiile nozocomiale în pediatrie — problemă de mare actualitate. Pediatria (București), 1976, 1, 29.
13. Cornelson A. D., Teodorovici Gr.: Profilaxia și combaterea infecțiilor stafilococice în spitale. Rev. Med. Chir. Iași, 1960, 3, 545.
14. Couland J. P.: La maladie du virus Ebola. Méd. Mal. Inf., 1978, 8, 3, 114.
15. Craven P. C., Jorgensen J. H., Kaspar R. L., Drutz D. J.: Amikacin therapy of patients with multiply antibiotic resistant *Serratia marscescens* infections. Development of increasing resistance during therapy. Amer. J. Med., 1977, 62, 6, 902.
16. Cromptom D. O.: Medical ethics and hospital-aquired disease. Lancet, 1978, 2, 8081, 146.
17. Dimitriu Șt.: O nouă bacterioză umană: boala legionarilor („Legionnaires disease"). Rev. Med. Chir. Iași, 1978, 3, 391—392; 515—516.
18. Duca M., Teodorovici Gr., Oană C., Foișor P., Vancea G., Ivan A., Handrache I., Chirica S.: Epidemie de gripă B într-o colectivitate de copii. Stud. Cerc. Inframicrobiol., 1963, 3, 305.

73. Teodorovici Gr., Zvorișteanu V., Oană C., Groll M., Greceanu V. *et. al.*: Gentamicino-rezistența stafilococului auriu. II. Observații epidemiologice. Rev. Med. Chir. Iași, 1977, 4, 613.
74. Teodorovici Gr., Zvorișteanu V., Groll M.: Implicații ale fenomenului de rezistență microbiană la antibiotice în medicină și sănătatea publică. Rev. Med. Chir. Iași, 1978, 2, 297.
75. Teodorovici Gr., Ivan A., Groll M.: Infecțiile nosocomiale, ieri și astăzi. Rev. Med. Chir. Iași, 1979, 3, 579; ibid. 4, 584.
76. Teodorovici Gr., Bercovici C.: Salmonelozele, problemă nosocomială. Simpozionul național: „Salmonelozele în România". Mangalia, 20—21 oct. 1979, (publ. vol. simpozionului).
77. Vâță A., Cuciureanu G. *et al.*: Episod epidemic intraspitalicesc determinat de *Sal. typhimurium*. Rev. Med. Chir. Iași. 1969, 3, 631.
78. Vâță A. *et al.*: Gentamicino-rezistența stafilococului auriu. I. Date clinice. Rev. Med. Chir, Iași, 1977, 4, 607.
79. Vâță A., Turcu T. *et al.*: Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. Arch. Roum. Path. Exp. Microbiol., 1977, 36, 3—4, 277.
80. Wahba A. H. W.: Les infections hospitalières: un danger permanent pour les malades et le personnel. Chronique O.M.S., 1977, 31, 2, 69.
81. Washington J. A., Birk R. J., Ritts R. E. Bacteriologic and epidemiologic characteristics of *Enterobacter hafniae* and *Enterobacter liquefaciens*. J. Inf. Dis., 1971, 124, 4, 379.
82. Zweighaft R. M. *et al.*: Lassa fever: response to an imported case. New Engl. J. Med. 1977, 297, 15, 803.
83 * * * Viral cross-infections in children's wards. Lancet, 1976, 1, 1974, 1391.
84. * * * *Aeromonas hydrophila* sepsis in a patient undergoing hemodialysis therapy. J. A. M. A., 1978, 239 2, 128.
85. * * * *Campylobacter enteritis*. Lancet, 1978, 2, 8081, 135.
86. * * * Ebola haemorrhagic fever in Zaire 1976. Report of an International Comission. Bull. World Health Org., 1978, 56, 2, 271.
87. * * * Infections hospitalières impliquant le virus grippal. Rapport hebd. des maladies au Canada, 1979, 5—49, 225.
88. * * * Surveillance of Legionnaires Disease, Relevé épidém. hebd., 1978, 53, 47, 340.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL V

GRIPA ȘI UNELE DIN ENIGMELE EI

De multe secole, gripa ocupă un loc important în istoria bolilor infecțioase epidemice, afectînd zeci și sute de milioane de persoane pe toate meridianele globului, determinînd, la anumite intervale, „adevărate catastrofe mondiale". Astfel, dintre toate virozele respiratorii (tabelul VII) gripa se plasează în prim plan ca frecvență, implicații medico-sociale și economice (3, 7). Impactul virusului gripal cu gazda sa umană se traduce — în cazul circulației unui nou subtip de virus — prin manifestări extensive pandemice, întovărășite, nu rareori, de un „exces de mortalitate" pentru extremele grupelor de vîrstă, ca urmare a complicațiilor sale redutabile (8). Într-un scurt răstimp, gripa este în măsură să zdruncine, cu o intensitate îngrijorătoare, starea de sănătate a unei populații.

În secolul nostru, caracterul pandemic al gripei, de cuprindere în cîteva luni a populației de pe întreaga planetă, a fost semnalat îndeosebi în anii 1918—1919, 1957—1958 și 1968—1969, dezorganizînd viața colectivităților. Să nu uităm, de exemplu, că în pandemia din anii 1918—1919 gripa așa-zis „spaniolă", a cauzat sute de milioane de îmbolnăviri, cu 20 de milioane de decese.

Cu toate progresele realizate în multe alte boli infecțioase virale, ce pot fi stăpînite și chiar lichidate prin administrarea de vaccinuri, ca de exemplu variola, în gripă acestea, alături de imunoglobuline sau chimioprofilactice, conferă doar o protecție relativă populației.

Pentru a înțelege de ce, după ani și ani de încercări, sîntem încă dezarmați în fața acestei viroze, recunoscută a fi „fără frontiere", trebuie să ne oprim asupra caracteristicilor enigmaticelor virusuri gripale. După cum se știe, au fost izolate, începînd cu anul 1933, trei tipuri de virusuri gripale umane : A, B, C, și numeroase virusuri gripale A de la mamifere și păsări, domestice ori sălbatice, alcătuind, în ansamblu, familia virusurilor gripale A.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL VII

Virusuri, rickettsii, chlamidii și micoplasme care determină infecții respiratorii acute

Denumirea curentă a agenților patogeni	Încadrarea taxonomică	Tipuri serologice
Grupul adenovirusurilor	Familia *Adenoviridae*	34
Grupul mixovirusurilor : a) Virusuri gripale b) Virusuri paragripale c) Virusul sincițial respirator	Familia *Orthomyxoviridae* : — genul *Influenzavirus* Famila *Paramyxoviridae* : — genul *Paramyxovirus* — genul *Pneumovirus*	A, B, C, 1, 2, 3, 4
Coronavirus — Virusul bronșitei infecțioase (IBV—like)	Familia *Coronaviridae* : — genul *Coronavirus*	Mai multe serotipuri
Grupul reovirusurilor	Familia *Reoviridae* : — genul *Reovirus*	1, 2, 3
Grupul rinovirusurilor Grupul Coxsackie Grupul ECHO-virusurilor	Familia *Picornaviridae* : — genul *Rhinovirus* — genul *Enterovirus* — genul *Enterovirus*	(1 A, 18—113 ș.a.) A 10 și 21, B 2, 3, 5 11, 15, 20, 25
Grupul Rickettsia — *Coxiella burnetii*	Familia *Rickettsiaceae*: — genul *Coxiella*	
Grupul Chlamydia — agentul ornitozei-psitacozei	Genul *Chlamydia*, — *Chl. psittaci*	
Grupul Mycoplasma *M. pneumoniae*	Genul *Mycoplasma*	

Virusurile gripale umane, spre deosebire de alte virusuri care determină la om diverse boli respiratorii, ca virusul rujeolei sau variolei, prezintă modificări în timp, cunoscute sub denumirea de variații antigenice naturale. Pentru elucidarea acestui fenomen care guvernează epidemiologia gripei atenția cercetătorilor s-a îndreptat asupra următoarelor obiective :

— cunoașterea structurii moleculare a virusului gripal, în vederea detectării celor mai mici modificări care ar duce la apariția de noi variante antigenice ;

— descifrarea mecanismelor care stau la baza variațiilor antigenice.

Scanned with OKEN Scanner

Dintre componentele principale ale virusurilor gripale reținem : elementul infecțios reprezentat de ARN, situat în nucleocapsidă și învelișul care înconjoară miezul de ribonucleoproteină. ARN și una din proteinele virale formează ribonucleoproteina care reprezintă antigenul intern, comun stabil, specific de tip. Suprafața virusului este acoperită cu două tipuri de proiecții: *hemaglutinina* și *neuraminidaza*, la nivelul cărora au loc schimbări chimice și antigenice.

Variațiile antigenice naturale care duc la apariția, în anumite intervale, de subtipuri noi și variante, se operează pe seama celor două antigene de înveliș ; hemaglutinina (H) și neuraminidaza (N).

Aceste modificări sînt de două feluri : *modificări majore*, bruște, profunde, „fisuri" sau „rupturi antigenice" („antigenic shift"), modificîndu-se radical hemaglutinina, uneori și neuraminidaza, ceea ce face să apară noi subtipuri de virus gripal, și *modificări minore*, treptate, continue, cunoscute sub denumirea de deviații sau derive antigenice („antigenic drift"), în care se modifică hemaglutinina. Aceste din urmă modificări sînt expresia înlocuirii unuia din aminoacizii din constituția hemaglutininei cu un alt aminoacid, avînd drept rezultat apariția de variante intrasubtipice.

Variația antigenică se realizează prin schimbări în genele ARN codificînd unul sau ambele antigene de suprafață, ca și în celelalte gene ce controlează și transmisibilitatea.

Modificările majore survin la intervale de 10—12 ani, pe cînd schimbările antigenice minore au loc la intervale de 1—2 ani.

Virusul gripal tip A, este singurul dintre cele trei tipuri de virus gripal uman la care se înregistrează modificări antigenice majore. Virusurile gripale B și C prezintă numai schimbări antigenice minore, toate tulpinile avînd înrudiri între ele în ceea ce privește antigenele de suprafață.

Se consideră că apariția variațiilor antigenice mai frecvente la virusul gripal tip A s-ar datora faptului că ARN-ul acestui tip are o greutate moleculară mai mare decît a celorlalte tipuri de virus și—de aici—un bagaj informațional mai important ; tipul de virus gripal A se găsește și la alte gazde, animale și păsări, ceea ce ar facilita mecanismele de variație genetică. În sfîrșit, caracterul pandemic al infecțiilor determinate de virusul gripal A implică o circulație rapidă a virusului, într-o populație gazdă de vîrstă și experiențe imunologice diferite.

Variațiile antigenice minore, parțiale, se datoresc interacțiunii dintre virusul gripal instabil și presiunea imunologică a populației.

Scanned with OKEN Scanner

Astfel, pe măsura infecțiilor cu același subtip de virus gripal, realizate sub forma valurilor epidemice, se obține imunizarea naturală în masă a populației, virusul circulant fiind „obligat" să-și modifice structura antigenică, apărînd diverse variante antigenice. Înlocuirea însă, a structurii antigenice vechi, cu una complet nouă, cu alte cuvinte dispariția unui subtip de virus gripal (A) și apariția unui alt subtip, în care — așa cum am menționat deja — hemaglutinina și neuraminidaza sînt complet diferite, reprezintă adevărate mutații ; în acest caz se asistă la extensia epidemică de amploare — în forma ei pandemică — deoarece populația întregului glob este receptivă, existînd așa-zisul „gol imunologic". Pe măsura trecerii populației prin infecția gripală și a creșterii numărului posesorilor de anticorpi serici la titruri ridicate, gradul de severitate și amploarea epidemiilor se reduc progresiv, pînă cînd se atinge un punct în care supraviețuirea virusului circulant este blocată selectiv. Aceasta va duce la apariția în circulație a unui alt subtip de virus A, diferit din punct de vedere antigenic și care va umple nișa ecologică vacantă (fig. 5).

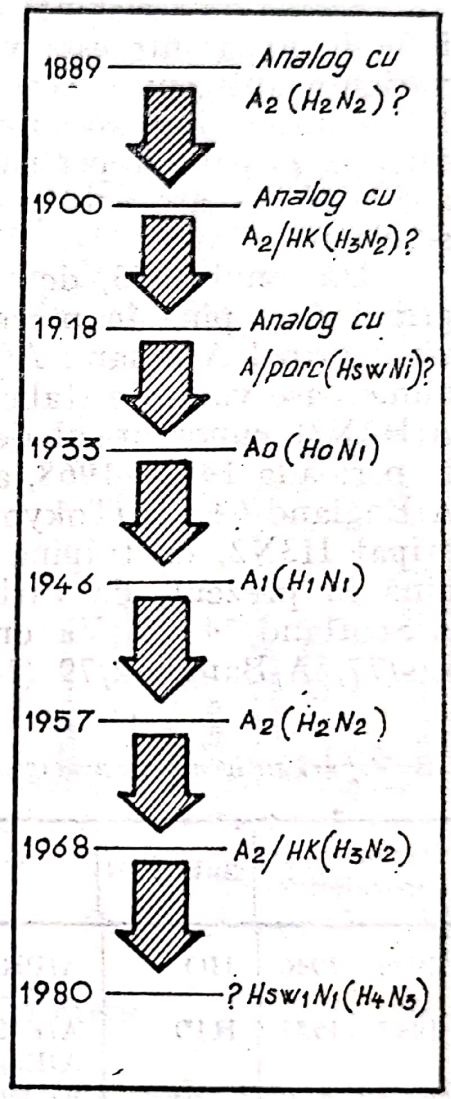

Fig. 5
Perioadele de circulație ale virusului gripal A (după Ciba Revue, 1978, 3, 6).

În gripă, starea de imunitate cîștigată în mod natural, prin infecții manifeste clinic sau inaparente, este un fenomen complex, multifactorial. Amintim doar de intervenția atît a sistemului imun secretor (anticorpii IgA 11S din mucoasa tractului respirator, urmați de apariția anticorpilor neutralizanți) cît și de anticorpii serici față de diversele componente ale virusului : anticorpii inhibitori ai hemaglutinării, anticorpii neutralizanți ; la toate acestea se adaugă imunitatea mediată de celule. S-a putut stabili o corelație între nivelul de anticorpi serici IgG față de antigenele virale, hemaglutinină și neuraminidază, și rezistența la infecție (14, 15).

Scanned with OKEN Scanner

Starea de rezistență cîștigată în urma trecerii prin boală sau prin infecții inaparente este valabilă numai față de subtipul de virus sau varianta antigenică care a provocat infecția. Anticorpii inhibitori ai hemaglutinării au specificitatea variantei antigenice care a determinat infecția gripală și persistă în ser, la titruri scăzute, toată viața. În acest fel, fiecare subtip sau variantă de virus va lăsa o amprentă serologică (18).

Din anul 1933, de cînd a fost izolat pentru prima oară virusul gripal A și pînă în prezent, au fost izolate următoarele subtipuri de virus gripal A uman : A(HON1)[1)], A(H1N1), A(H2N2), A(H3N2) și numeroase variante (tabelul VIII). Astfel, de exemplu, virusul gripal A(H2N2), cunoscut sub denumirea de virus gripal asiatic care a circulat în perioada 1957—1968, a avut următoarele variante : A/England/63 ; A/England/64 ; A/Tokyo/67 ; A/England/68 iar subtipul de virus gripal H3N2, cu tulpina prototip A/Hong Kong/1/68, a fost urmat, pînă în prezent, de variantele A/England/72 ; A/Port Chalmers/73 ; A/Scotland/74 ; A/Victoria/75 ; A/Tokyo/75 ; A/England/75 ; A/Texas/77, A/Bangkok/79 (18).

TABELUL VIII

Subtipuri antigenice de hemaglutinină (H) și neuraminidază (N) de virus gripal A uman (după O.M.S.)

Perioada de prevalență	Subtip H	Tulpina de referință	Subtip N	Tulpina de referință
1934—1946	HO	A/PR/8/34 (HON1) A/Weiss/43 (HON1)	N1	A/PR 8 /34 (HON1) A/FM 1/47 (H1N1)
1947—1957	H1*)	A/FM/1/47 (H1N1) A/England/1/51 (H1N1) A/Denver/1/57 (H1N1)		
1957—1968	H2	A/Singapore/1/57 (H2N2) A/England/12/64 (H2N2) A/Tokyo/3/67 (H2N2)	N2	A/Singapore/1/57 (H2N2) A/Hong Kong/1/68 (H3N2)
1968 pînă în prezent 1976	H3	A/Hong Kong/1/68 (H3N2)		
	Hsw1	A/New Jersey/8/76 (Hsw1N1)	N1	A/New Jersey/8/76 (Hsw1N1)

*) În 1980 s-a propus ca subtipurile de hemaglutinină HO și Hsw1 să fie incluse în subtipul H1.

[1)] Pentru virusurile gripale A se pune în paranteză caracterul antigenic al subtipului de hemaglutinină (H) și al subtipului de neuraminidază (N).

Referindu-ne la circulaţia virusului gripal A în ţara noastră în ultimii 20 de ani, după intrarea în scenă a virusului gripal asiatic (H2N2) în anul 1957, menţionăm : valurile de gripă asiatică din anii 1957, 1959, 1962, 1965, 1967, 1968 ; valurile de gripă cu virus A/Hong Kong (H3N2) din anii 1969, 1970 şi 1971 ; epidemiile de gripă din anii 1973, 1975, 1976 şi 1980, cauzate de variantele—în ordine cronologică—A/England/72, A/Port Chalmers/73, A/Victoria/75 şi A/Bangkok /79, toate aparţinînd subtipului H3N2 ; epidemiile de gripă din iarna şi primăvara anilor 1978 şi 1979, determinate de subtipul „recirculat" A(H1N1) (fig. 6).

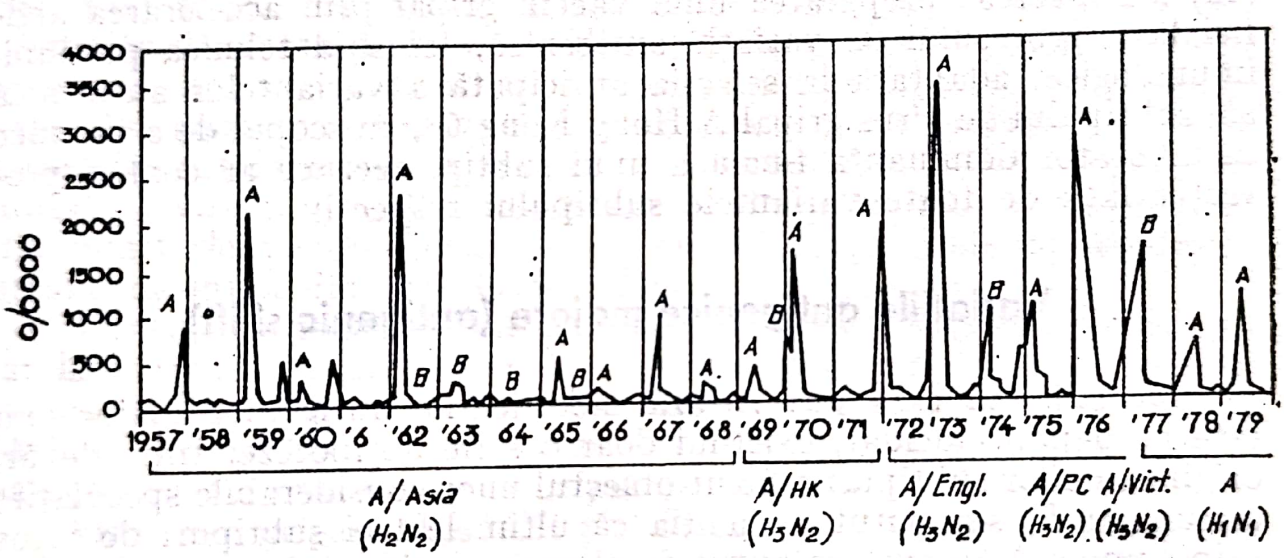

Fig. 6
Evoluţia gripei în Moldova, 1957—1979.

Vom prezenta, în cele ce urmează, puncte de vedere în legătură cu mecanismele variaţiei antigenice, minore şi majore, ale virusului gripal.

Variaţiile antigenice minore (antigenic drift)

Am văzut că în timpul prevalenţei unui subtip de virus gripal se realizează schimbări minore la nivelul antigenelor de suprafaţă, la intervale neregulate dar frecvente. În mecanismul acestui drift antigenic pare să fie implicată selecţia, prin presiune imunologică, a mutantelor virale cu determinanţi antigenici modificaţi. Asemenea tulpini au putut fi produse în laborator, prin creşterea virusului în

prezența unor diluții limitatoare de anticorpi specifici (Laver și Webster, 1968, Fazekas de St. Groth, 1973, Hannoun, 1973) (18). S-a putut demonstra că mutanții prezintă schimbări în secvența aminoacizilor polipeptidelor hemaglutininei, schimbări care au fost evidențiate și în cadrul „drift"-ului antigenic natural. În natură, astfel de variante ar prezenta un avantaj de creștere în prezența anticorpilor la persoane imune. În ultimii 20 de ani variantele subtipurilor H2N2 și H3N2 au început să apară după al treilea val epidemic major, atunci cînd o proporție considerabilă din populație fusese deja infectată.

La Institutul Pasteur din Paris, sub conducerea lui Hannoun (18) s-a încercat prepararea unui vaccin gripal prin accelerarea artificială a procesului de variație antigenică, folosind tehnica presiunii imunologice, adaptată la selecția anticipată a variantelor antigenice ale subtipului de virus gripal A/Hong Kong/68, cu scopul de a produce în laborator dominanta finală a unui subtip, ceea ce ar conferi protecția față de toate variantele subtipului respectiv.

Variațiile antigenice majore (antigenic shift)

Mecanismul care guvernează modificările antigenice majore nu este pe deplin elucidat, existînd doar o serie de ipoteze. Într-adevăr, originea noilor subtipuri a făcut obiectul unor considerabile speculații ; oricum ar fi, s-a putut evidenția că ultimele trei subtipuri de virus gripal uman A au avut ca punct de plecare continentul asiatic și anume estul îndepărtat.

Apariția unui nou subtip este, clasic, urmată de dispariția rapidă a vechiului subtip. Totuși evenimentele epidemiologice din ultimii ani au arătat că acest mod de comportare nu este imuabil. Astfel, virusul A al gripei porcine (Hsw1N1) care a reapărut neprevăzut la om în 1976 a demonstrat capacitatea de a infecta omul în plină perioadă de prevalență epidemică în S.U.A. a subtipului H3N2, iar neașteptata revenire în circulație a subtipului H1N1 nu a fost urmată de dispariția virusului H3N2, amîndouă subtipuri putînd fi izolate cîteodată chiar și în aceeași izbucnire epidemică.

Iată acum ipotezele prin care se încearcă explicarea variațiilor antigenice majore.

— **Adaptarea directă a tulpinilor animale (mamifere și păsări) la om.** Se cunoaște astăzi că virusul gripal A are o diversitate de gazde, în afară de om. Sistemul actual de nomenclatură al virusurilor gripale A, elaborat de O.M.S. în anul 1971, cuprinde 16 subtipuri anti-

Scanned with OKEN Scanner

genice H și 10 N. Dintre acestea, 5 subtipuri H și 2 subtipuri N au fost izolate de la om (HON1 ; H1N1 ; H2N2 ; H3N2 ; Hsw1N1), 2 subtipuri au fost izolate de la porc (Hsw1N1 și H3N2) și 2 de la cai (Heq1Neq1 ; Heq2Neq2)*.

Se consideră că mamiferele inferioare și păsările au o deosebită importanță în ecologia virusurilor gripale, unele specii ca porcii, rațele sălbatice și domestice constituind un mai probabil rezervor de virus decît altele (2).

Gripa porcină a fost recunoscută—pentru prima dată ca entitate nosologică—la sfîrșitul anului 1918 în statul Iowa (S.U.A.) cînd pandemia de gripă umană era aici în plină evoluție. Pe baza studiilor efectuate de Shope asupra gripei porcine și a relației ei cu îmbolnăvirile umane, s-a susținut că virusul gripei porcine ar fi prototipul virusului pandemiei din 1918 care a supraviețuit la porcine. Studii serologice retrospective la om, efectuate, în 1953, de Davenport, au arătat că virusul gripal porcin izolat de Shope în 1931 a fost similar din punct de vedere antigenic cu virusul responsabil de pandemia umană de gripă din anii 1918—1919.

Virusurile gripale porcine au continuat să circule la porci în S.U.A. iar la începutul anului 1976, într-un episod de gripă umană care a evoluat la Fort Dix, New Jersey, S.U.A., s-au izolat tulpini de virus A (A/New Jersey/76) care, din punct de vedere antigenic, sînt asemănătoare cu tulpina de virus gripal porcin Hsw1N1.

Virusurile gripale Hsw1N1, pot fi izolate de la porci, în America de Nord, în fiecare lună a anului ; asemenea virusuri au fost evidențiate la porci și în alte zone : R.P. Chineză, teritoriul Hong Kong, Singapore, Taiwan (10, 13).

Subtipul de virus gripal uman A/Hong Kong(H3N2) a fost izolat la porci în Taiwan (1970) și, apoi, în alte țări. Este interesant de arătat că acest subtip de virus a fost pus în evidență la porci și în 1976, deci la cîțiva ani după ce acesta nu a mai fost izolat la om, ceea ce sugerează că porcii ar putea servi ca rezervor potențial al virusurilor gripale pentru viitoarele pandemii umane (10). În sfîrșit, varianta A/Victoria/75 (H3N2) întîlnită la om, a fost izolată, de asemenea, de la porc.

Virusurile gripale au fost izolate în diferite colțuri ale lumii de la variate specii de păsări domestice, păsări de mare, ca și de la păsări de colivie, un rol important deținîndu-l rațele sălbatice și domestice. Se consideră că rezervorul principal al familiei virusurilor gripale A este reprezentat de păsări, care, după cum se știe, numără aproape 8 500 de specii.

* În 1980 s-au propus 12 subtipuri antigenice de H și 9 de N.

Scanned with OKEN Scanner

S-a constatat că virusurile aviare sînt replicate în plămîn și în celulele ce căptușesc tractul intestinal al rațelor și s-a demonstrat, experimental, că fiecare subtip de virus gripal A se poate replica la rațe numai la nivelul căilor respiratorii superioare și în tractul intestinal. Laver și Webster (10) consideră că prezența virusurilor gripale, în concentrații mari în materiile fecale ale rațelor și în apele lacurilor, ar face posibilă transmiterea virusurilor gripale aviare, de la rațele sălbatice la rațele domestice și specii de mamifere.

Un anumit interes, pentru implicații în patologia umană îl au și studiile privind gripa ecvină (s-au semnalat rar izbucniri epidemice care să afecteze simultan caii și oamenii).

Virusul gripal ecvin a fost izolat în anul 1957 și a fost denumit A/Equi/1/Praga/59 ; ulterior, în 1963 se izolează, în S.U.A., o nouă variantă, și anume A/eq/2/Miami/63 ; acest din urmă virus, a provocat îmbolnăviri la om așa cum atestă studiile de seroepidemiologie, după pandemia din 1889—1890. S-a emis ipoteza că virusul gripal A/equi/2 ar proveni dintr-o sursă umană.

În același timp, pe baza unor studii imunologice și biochimice au fost demonstrate înrudiri antigenice între hemaglutinina tulpinii umane A/Hong Kong/1/68 (H3N2) și a tulpinilor A/equi/Miami/1/63 (Heq2Ne q2).

— **Recombinarea sau hibridarea tulpinilor de virus gripal uman cu tulpini de virus gripal animal.** În sprijinul acestei ipoteze pledează unele fapte de observație, ca și date experimentale, și anume :

— pandemia de gripă umană din anii 1918—1919 a fost precedată de o epizootie de gripă porcină din care Shope a izolat primul virus gripal (HswN1), implicat ca agent al gripei umane ;

— au fost izolate virusuri gripale identice cu tulpina A/Hong/68, de la porci și păsări ;

— au fost stabilite înrudiri antigenice între virusurile gripale animale și umane ;

— în sfîrșit, s-au obținut hibrizi între tulpinile de virus gripal uman și animal.

Ipoteza recombinării tulpinilor de virus gripal uman cu tulpini de virus gripal animal este criticabilă, avîndu-se în vedere, printre altele, următoarele argumente : deși virusul gripal uman a fost izolat de la mamifere și păsări, nu s-a demonstrat capacitatea sa de a determina infecții umane sau animale ; hibrizii de virus gripal au fost obținuți pe animale foarte tinere ce nu fuseseră în contact cu virusuri gripale sau înrudite — ce au reacționat ca adevărate culturi celulare ;

Scanned with OKEN Scanner

recombinarea sau hibridizarea nu pot explica periodicitatea pandemiilor care s-au succedat la interval de 10—12 ani în ultima jumătate de secol.

— **Mutația directă a tulpinilor de virus gripal uman.** Această ipoteză se sprijină pe faptul că variația antigenică naturală a virusului gripal A s-ar datora interrelației virusului gripal uman cu populația umană, fără intervenția virusurilor gripale ale mamiferelor sau păsărilor sau gazdelor acestor virusuri. Noul virus gripal întîlnește o populație complet receptivă determinînd, la început, manifestări pandemice și apoi epidemii de intensitate din ce în ce mai reduse, într-un interval de 10—12 ani. Pe măsura imunizării populației, virusul suferă modificări antigenice minore, care, în final, prin cumulări cantitative, ar conduce la un salt calitativ antigenic și care s-ar traduce prin apariția unui nou subtip antigenic.

— **Evoluția ciclică a virusurilor gripale.** Datele de „arheologie serologică", prin care se pot stabili, retrospectiv, perioadele de activitate (circulație) ale virusurilor gripale (subtipuri și variante), bazate pe studiul anticorpilor antigripali inhibitori ai hemaglutinării, în populația de diferite vîrste, au demonstrat prezența în serurile recoltate de la bătrîni a anticorpilor față de tulpini de virus gripal care s-au izolat ulterior. Astfel, cercetarea anticorpilor inhibitori ai hemaglutinării față de virusul asiatic A(H2N2) izolat în 1957, pe seruri colectate în Olanda de Mulder și Masurel, înaintea pandemiei din anul 1957, a condus pe acești autori la considerarea similitudinii virusului gripal asiatic cu acela care a cauzat pandemia de gripă din 1889—1890, anticorpii față de hemaglutinina virusului gripal asiatic (H2) fiind decelați în serul persoanelor contemporane cu această pandemie, deci în vîrstă în jur de 70 de ani. Aceste rezultate au făcut să se conchidă că, în trecut, au circulat în populația umană, tulpini de virus gripal similare sau înrudite antigenic cu virusurile gripale contemporane. Prin urmare, prezența de anticorpi față de un anumit virus gripal, de origine umană sau animală, în serul persoanelor aparținînd unei anumite grupe de vîrstă ar face să se presupună că acest virus — sau unul asemănător — a avut o activitate epidemică în trecut. Se consideră astfel că pandemia din 1889—1890, cu punct de plecare continentul asiatic, s-a repetat și în anul 1957.

Prin urmare, în natură ar exista o reciclare a virusurilor gripale pandemice odată la 70—80 de ani, atunci cînd întreaga populație a globului este înlocuită cu o nouă generație.

Scanned with OKEN Scanner

În sprijinul ipotezei reciclării virusurilor gripale se alătură situația cu totul deosebită care s-a înregistrat în anul 1977 cînd în estul continentului asiatic — același continent de unde au plecat ultimele trei subtipuri de virus gripal A — a fost izolat un virus gripal A, asemănător cu virusul gripal A(H1N1) care a mai circulat pe glob în intervalul anilor 1947—1957, fiind apoi înlocuit de virusul asiatic A(H2N2) (tabelul VIII). Virusul menționat a determinat episoade epidemice, mai mult sau mai puțin localizate, cu interesarea îndeosebi a populației născută după anul 1957, în multe teritorii din emisfera nordică și sudică, inclusiv țara noastră, în intervalul mai 1977 — mai 1978 și octombrie 1978 — mai 1979 (1, 6, 9, 11, 12, 19, 21).

Reapariția virusului gripal A(H1N1) a constituit o mare surpriză și pînă astăzi, după aproape trei ani de la primele sale reizolări — în mai 1977 în R.P. Chineză — totul plutește încă în domeniul ipotezelor. Pînă în prezent, în afară de ipoteza reciclării, nu există suficiente explicații plauzibile pentru a motiva apariția noului subtip. S-au emis diverse ipoteze : posibilitatea ca virusul să fi „scăpat" dintr-un laborator unde a fost conservat în stare congelată timp de mai mult de 20 de ani ; păstrarea lui sub formă înghețată în natură, undeva pe glob; persistența sa, în stare latentă, în organismul uman sau existența unui rezervor animal în care să se fi adăpostit.

— **Ipoteza evoluției în spirală,** reprezintă o variantă a teoriei reciclării. Se pleacă de la ideea că impactul dintre virusul gripal și gazda sa umană va imprima, pentru fiecare subtip de virus, o amprentă imunologică — pe care Francis Jr. și Maasab o denumesc „păcatul originar antigenic". Această amprentă, care durează toată viața, ar fi după Orlova și Sokolov, unul din factorii care selecționează, prin mutație, din populația de virus, noul subtip de virus gripal. Se presupune o evoluție în spirală a acestei variații naturale, cu reîntoarcerea în circulație a unui virus asemănător, dar nu identic, odată cu dispariția memoriei imunologice (70—80 de ani) adică în momentul în care întreaga populație a fost înlocuită cu alta, total receptivă la noul virus circulant.

Cercetările de seroepidemiologie, inițiate în Moldova de M. Duca și alții (4, 5) demonstrează deplasarea continuă spre vîrful „piramidei vîrstelor" a limitelor între grupele de vîrstă corespunzătoare perioadelor de modificări majore ale virusului gripal A pe un teritoriu dat. Persistența diferiților anticorpi inhibitori ai hemaglutinării apare în mod treptat cu vîrsta și față de diferitele variante circulante ale unui subtip de virus gripal.

Scanned with OKEN Scanner

În concluzie, dacă pentru explicația modificărilor antigenice minore există aproape un consens unanim, mecanismul prin care apar noile subtipuri de virus gripal continuă să prezinte multe necunoscute. Posibil ca studiile de genetică și de biologie moleculară să descifreze această enigmă (22).

Complexitatea factorilor care intervin în geneza și determinarea formelor de manifestare ale procesului epidemiologic în gripă —legate îndeosebi de plasticitatea antigenică a virusului, ca și dificultățile instituirii unei profilaxii specifice, eficientă și cu largă aplicabilitate, a determinat O.M.S. să instituie o atentă supraveghere epidemiologică, virologică și serologică a acestei viroze. În această direcție menționăm că în cadrul O.M.S. își desfășoară activitatea 101 de Centre naționale de gripă, din peste 70 de țări, un Centru mondial de gripă cu sediul la Londra și un Centru internațional al gripei pentru cele două Americi la Atlanta, Georgia (S.U.A.).

Investigațiile virologice au importanță majoră. Pe baza informațiilor primite și a analizei antigenice a tulpinilor de virus gripal circulant în diferite zone ale globului se selecționează noile variante potențial epidemice în perspectivă care vor fi incluse în producția de vaccin destinat sezonului gripal următor și se formulează prognoze epidemiologice. Deoarece s-a constatat că în Extremul Orient apar noile subtipuri și variante de virus A, se acordă o deosebită atenție supravegherii virusurilor gripale în acestă zonă, pentru a surprinde noul virus cît mai aproape de momentul apariției sale. Acesta va trebui cît mai repede încorporat în noile vaccinuri (18). Din nefericire, vaccinurile gripale, singurele arme cu care se poate realiza — în anumite limite — profilaxia gripei au și ele neajunsurile lor (16).

Avîndu-se în vedere numărul mare de virusuri gripale izolate de la animale, îndeosebi de la păsări, O.M.S. a lansat, în ultimii ani, un program lărgit de studiere a acestor virusuri și a relațiilor lor cu virusurile gripale umane (13).

Efectuarea de anchete serologice la om permite estimarea gradului de susceptibilitate a diverselor grupe de populație, și de aici riscul pentru o incidență epidemică în viitorul sezon de gripă, dar mărimea izbucnirii epidemice și intensitatea ei nu pot fi prevăzute (17).

În perspectiva anilor, cunoașterea și înțelegerea caracteristicilor biologice, imunologice și chimice ale virusurilor gripale, alături de cele ale gazdei, vor permite descifrarea originii pandemiilor de gripă, predicția apariției acestora și, implicit, instituirea în timp util a unor măsuri profilactice adecvate.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. Antonova I. V., Khoklova G. G., Zhdanov V. M.: La gripe en 1977/78: une situation inhabituelle. Chron. O.M.S., 1979, 32, 12, 504.
2. Beveridge W. I. B.: L'origine des pandémies de grippe. Chron. O.M.S., 1975, 12, 515.
3. Bulla A., Hitze K. L.: Acute respiratory infections: a review. Bull. World Hlth. Org., 1978, 56, 3, 481.
4. Duca M., Teodorovici Gr., Duca E. *et al.*: Etude immuno-épidémiologique sur la variation naturelle du virus gripal de type A et B au cours des 30 dernières années en Roumanie. Arch. Roum, Path. Exp. Microbiol., 1963, 22, 4, 973.
5. Duca M., Teodorovici Gr. *et al.*: Sur le mécanisme de la variation antigénique naturelle du virus gripal A. Arch. Un. Méd. Malk., 1969, VIII, 3, 244.
6. Duca M., Teodorovici Gr. *et al.*: Epidemia cu virusul gripal H1N1 din iarna 1978, în Moldova. Rev. Med. Chir. Iași, 1978, 4, 611.
7. Ivan A.: *Contribuții la cunoașterea epidemiologiei gripei* A2 *în Moldova*, teză de doctorat în medicină, I.M.F. Iași, 1969.
8. Ivan A., Freund S., Ionescu Tr., Duda R.: Considerations on „excess mortality" in influenza. Santé publ. (București), 1970, 4, 409.
9. Kung H. C. *et al*: Influenza in China in 1977: recurrence of influenzavirus A subtype H1N1, Bull. World. Hlth. Org., 1978, 56, 6, 913.
10. Laver W. G., Webster R. G.: Ecology of influenza viruses in lower mammals and birds. Brit. Med. Bull., 1979, 35., 1, 29.
11. Org. Mond. Santé: Grippe à virus H1N1, Relevé épidém. hebd., 1978, 2, 16.
12. Org. Mond. Santé: La grippe dans le monde. Octobre 1978 — septembre 1979. Relevé épidém. hebd., 1980, 3, 17.
13. Pereira M. S.: Global surveillance of infleunza. Brit. Med. Bull., 1979, 35, 1, 9.
14. Potter C. W., Oxford J. S.: Determinants of immunity to influenza infection in man. Brit. Med. Bull., 1979, 35, 1, 69.
15. Schild G. C., Oxford J. S.: Inhibitors of influenza virus replication. Brit. Med. Bull., 1979, 35, 1, 87.
16. Schoenbaum S. C.: Vaccination for influenza. Any alternatives. New Engl. J. Med. 1978, 298, 11, 621.
17. Stuart Harris Ch.: Epidemiology of influenza in man. Brit. Med. Bull., 1979, 35, 1, 3.
18. Teodorovici Gr.: Gripa în: *Epidemiologia bolilor transmisibile*, Edit. Medicală, București 1978, 209.
19. Teodorovici Gr., Ivan A. *et al*: Recircularea virusului gripal A (H1N1). Epidemia din ianuarie — martie 1979 în Moldova. Rev. Med. Chir. Iași, 1979, 4, 623.
20. Teodorovici Gr., Ivan A., Oană C., Zvorișteanu V., Groll M.: A twenty years experience in the epidemiological surveillance of influenza A in Moldavia (Romania). Arch. Roum. Path. Exp. Microbiol., 1979, 4, 401.
21. Zakstelsaja L. J. *et al.*: Influenza in the U.S.S.R. in 1977: recurrence of influenzavirus A subtype H1N1, Bull. World Hlth. Org., 1978, 56, 6, 919.
22. * * * Programme élargi concernant l'écologie des virus grippaux. Bull. World Hlth. Org., 1978, 56, 4, 557.

Scanned with OKEN Scanner

OPINII ACTUALE PRIVIND EPIDEMIOLOGIA ȘI PROFILAXIA HEPATITELOR VIRALE

Printre problemele majore de sănătate publică ale lumii contemporane, hepatitele virale (HV) ocupă, fără îndoială, unul din primele locuri.

În afară de morbiditatea crescută, HV determină sechele invalidante, ca în cazul hepatitei B, și un număr de decese, deloc neglijabil. Pe plan economic, acestea sînt responsabile de importante consecințe : costul îngrijirilor medicale pentru spitalizare și tratament, concediile medicale, zilele de incapacitate de muncă, care duc la însemnate pierderi în realizarea valorică a unor bunuri materiale (18, 20).

HV continuă să constituie un important risc de îmbolnăvire și pentru populația țării noastre, avînd consecințe atît imediate cît și la distanță, asupra economiei și sănătății populației. Iată de ce, în anii din urmă, preocuparea lumii medicale a fost focalizată și către descifrarea acestui capitol de patologie infecțioasă. Într-adevăr, explozia de cercetări din ultimii 15 ani care a urmat descoperirii antigenului Australia, de către Blumberg *et al.* (1, 2), omologat ulterior drept antigenul hepatitei virale B (AgHB), a deschis noi orizonturi în cunoașterea HV sub diversele lor aspecte. Privite prin optica epidemiologică aceste achiziții, acumulate într-un interval relativ scurt de timp, au confirmat unele fapte de observație bine conturate în trecut, dar, în același timp, au contribuit la elucidarea multor necunoscute, îndeosebi în hepatita B, pe măsura punerii la punct a unor tehnici de investigație de laborator specifice, din ce în ce mai sensibile. Lărgirea domeniului de cunoștințe în HV are, fără îndoială, numeroase implicații de ordin practic, epidemiologice și profilactice (16, 21, 23, 24, 26, 28, 29).

În prezent, sub denumirea de hepatite virale sînt recunoscute trei entități morbide (27) :

— *Hepatita cu virus A* (HVA) : (hepatita epidemică, hepatita infecțioasă, hepatita cu incubație scurtă, icterul cataral) ;

— *Hepatita cu virus B* (HVB) : (hepatita de inoculare — hepatita posttransfuzională, hepatita serică, hepatita asociată cu AgHBs, hepatita cu incubație lungă) ;

— *Hepatita cu virus C* (hepatita „non A/non B").

Hepatitele virale sînt afecțiuni specifice omului, cu largă distribuție geografică ; evoluează sporadic sau endemo-epidemic, avînd variate posibilități de transmitere, atît pe căi naturale, cît și accidental, pe cale parenterală (18).

Hepatita cu virus A (HVA)

Rezervorul de infecție în HVA, este constituit, aproape în exclusivitate, de om ; unele primate, ca de ex. cimpanzeii africani, aflați în captivitate, pot contracta infecția hepatitică A, cu transmitere accidentală la ingrijitorii acestor animale. Cercetările efectuate în ultimii ani, prin detectarea anticorpilor anti-HVA la această categorie de primate, într-o mare proporție, pun în discuție posibilitatea unui rezervor extrauman de infecție.

În cazul omului, aflat în stare de contagiozitate, categoriile de izvoare de infecție sînt reprezentate de bolnavii cu hepatită acută, forme icterice și anicterice, de persoanele cu infecții inaparente, precum și de purtătorii sănătoși de virus HA. Virusul pătrunde preponderent pe cale digestivă și secundar prin tegumente și mucoase, cu eliminare prin fecale, urină și sînge. El este excretat prin fecale din a doua parte a perioadei de incubație (ale cărei limite variază de la 10—50 de zile, în medie 30—35 de zile). Într-adevăr, grație tehnicilor moderne de investigație, ca de ex. microscopia imunelectronică s-a constatat că particulele virale sînt prezente în fecale la sfîrșitul perioadei de incubație ; acestea însă nu mai pot fi vizualizate după 1—2 zile de la apariția icterului, ceea ce face să se considere că bolnavul cu HVA nu mai este contagios din acel moment. După cum remarcă Sheila Sherlock (1978) asemenea pacienți ar putea fi îngrijiți în servicii de medicină generală, riscul unei „cross-infection" fiind improbabil.

Transmiterea HVA se realizează prin mecanism intestinal-oral, ca și în alte infecții intestinale, bacteriene sau virale, fie prin contact direct, fie indirect, prin intermediul unor factori de transmitere : obiecte, alimente, apă, muște, mîini murdare. De altfel, din caracterizarea biochimică și biofizică a particulelor de virus A, din scaunele marmosetelor și ale cimpanzeilor, a rezultat că acestea conțin

Scanned with OKEN Scanner

acid ribonucleic și posedă trei polipeptide asemănătoare la trei din cele patru polipeptide descrise la membrii genului *Enterovirus* din familia *Picornavirus*.

Transmiterea percutană a virusului HA este posibilă, dar excepțională, datorită faptului că viremia este de scurtă durată (transmitere prin administrare profilactică sau terapeutică de sînge sau fracțiuni sanguine; introducerea parenterală a virusului datorită utilizării în serie a instrumentarului medical contaminat; prin tăieturi sau zgîrieturi accidentale).

Receptivitatea populației la infecția hepatitică A este generală. Frecvența cea mai mare a îmbolnăvirilor prin HVA se înregistrează, în zona noastră geografică, ca și în multe alte zone, la copiii preșcolari și școlari și la persoanele de vîrstă tînără, ceea ce a sugerat ideea existenței la adulți a unei stări de imunitate dobîndită cu ocazia unor infecții clinic aparente sau inaparente, în perioada copilăriei. S-a afirmat că infecția hepatitică A este inevitabilă și imunizantă și că de procesul de epidemizare precoce, la vîrste mici — favorizat de contactul strîns interuman, în condiții ce permit transmiterea cu ușurință a virusului prin mecanism intestinal-oral — ar depinde existența mai redusă a formelor icterice la vîrsta adultă, așa cum se întîmplă, de altfel, în categoriile cu nivel igienico-sanitar nesatisfăcător și condiții de trai modeste (18). Toate acestea apropie, în multe privințe, epidemiologia HVA de epidemiologia poliomielitei, ale cărei caracteristici epidemiologice au fost descrise fidel cu mult înainte de izolarea agentului cauzal.

Ca și în poliomielită și în hepatitele virale a fost intuită existența fenomenului „Iceberg", fapt confirmat în ultimii ani prin studii de seroepidemiologie.

După cum se știe, virusul HA a fost detectat în fecalele omului, cimpanzeilor și marmosetelor, în bila cimpanzeilor și în serul uman, în serul cimpanzeilor și marmosetelor cu infecție hepatitică A acută (18). Suspensia purificată de virus HA din fecalele cimpanzeilor a fost utilizată ca reactant pentru radioimundozarea (RIA) și hemaglutino-imunaderența, în vederea decelării anti-HA; extracte de fecale umane au servit drept antigen în testul de hemaglutinoimunaderență și în radioimundozare. În ultimul timp au fost făcute progrese și în diagnosticul rapid al HA, prin tehnica ELISA. Dezvoltarea determinărilor de laborator, prin evidențierea anti-HVA a confirmat unele observații epidemiologice anterioare și a făcut mai multă lumină în acest capitol de patologie infecțioasă (17).

Scanned with OKEN Scanner

S-a putut stabili astfel, în mod obiectiv, prezența și distribuția infecției hepatitice A pentru diferite categorii de populație și în diferite arii geografice. S-a constatat că infecția cu virus A este larg răspîndită și s-a confirmat că prezența ei și repartiția pe vîrste sînt dependente de factorii de mediu și de condițiile socio-economice. Astfel, studii preliminare, efectuate de donatori de sînge din diferite țări, au arătat diferențe marcante în prevalența anticorpilor, de la 23,5% în Elveția, la 97,0% în Iugoslavia (tabelul IX). Există însă unele necunoscute, spre exemplu de ce o țară ca Belgia, cu un standard de viață ridicat, are o prevalență de 87,2% a anti-HVA ? Se consideră că și factorii geografici ar putea opera, alături de cei socio-economici.

TABELUL IX

Prevalența anticorpilor anti-HVA la donatori de sînge în diferite țări (studii preliminare)
(după O.M.S.)

Țara	% posesori de anti-HVA
Elveția	23,5
S.U.A.	39,9
Senegal	74,5
Belgia	87,2
Taiwan	88,2
Israel	93,8
Iugoslavia	97,0

Independent însă de regiunea geografică, expunerea la HVA, evaluată prin amprenta serologică, este cu mult mai mare decît ar fi fost de așteptat. Într-adevăr, după date furnizate de Dienstag (7), doar 3—5% din populația studiată a menționat hepatita în antecedente. Creșteri deosebit de mari și apariții precoce a anti-HVA s-au constatat în Costa Rica și în țările din Bazinul mediteranean.

O prevalență foarte joasă, similară cu Elveția, a fost observată și în Norvegia.

Dienstag (7), utilizînd hemaglutino-imunaderența a remarcat, la New York, că prevalența anticorpilor anti-HVA a fost strîns corelată cu vîrsta și cu nivelul socio-economic, atît în grupele cu nivel socio-economic mediu cît și în cel pauper, factorii socio-economici influențînd vîrsta la care se produce infecția primară (tabelul X).

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL X

Prevalența anti-HVA pe vîrste și categorii socio-economice în S.U.A. (New York)
(după O.M.S.)

Vîrsta	Categoria socio-economică			Total
	Superioară	Medie	Joasă	
0— 4	0	5	31	13
5—14	3	20	24	18
15—20	17	57	48	44
30—49	40	78	80	69
50+	70	83	77	76
TOTAL	34%	49%	46%	36%

Astfel, copilul este mai ușor afectat prin HVA în izbucniri cu sursă comună printre săraci. Aceste constatări au implicații în orientarea rațională a imunoprofilaxiei. La rîndul lui, Gust (8, 9), folosind radioimundozarea, constată, de asemenea, în 1975, în Australia, o creștere a prevalenței anti-HVA cu vîrsta, de la 10,6% la grupa de vîrstă 0,6 luni — 5 ani, la 96,8% la grupa 61—90 ani. O situație similară a fost întîlnită în această țară în cazul poliomielitei, în anul 1950 : prevalența crescută a anticorpilor la tinerii adulți, urmare a contractării infecției poliomielitice în copilărie sau adolescență.

Prevalența înaltă a anti-HVA în multe țări, în absența unei morbidități evidente prin HVA clinic manifestă, confirmă, încă odată, existența fenomenului „Iceberg" și în această viroză. Astfel, de ex., chiar în Iugoslavia și Israel, unde raportarea HV se consideră a fi comprehensivă, numărul cazurilor depistate clinic pare a fi neglijabil, în comparație cu actuala prezență a infecției cu virus hepatitic A, obiectivată prin ratele de prevalență ale anti-HVA (95,3% în Israel și 96,6% în Iugoslavia).

Cercetările serologice efectuate pînă în prezent, deși pe scară redusă și pe eșantioane insuficient de semnificative din punct de vedere statistic, atestă faptul că anti-HVA reprezintă un indicator sensibil și specific al trecerii prin infecția cu VHA, manifestă clinic sau inaparentă, putîndu-se reconstitui, în mod obiectiv și fidel, morbiditatea reală.

Aceste constatări vin să confirme o altă caracteristică a HVA — și anume periodicitatea sau evoluția multianuală. Într-adevăr, datele

statistice din unele țări și observațiile epidemiologice au atras atenția asupra evoluției epidemice multianuale a HVA (fig. 7). Valurile epidemice au o durată de 3—10 ani sau mai mult și se constituie cînd

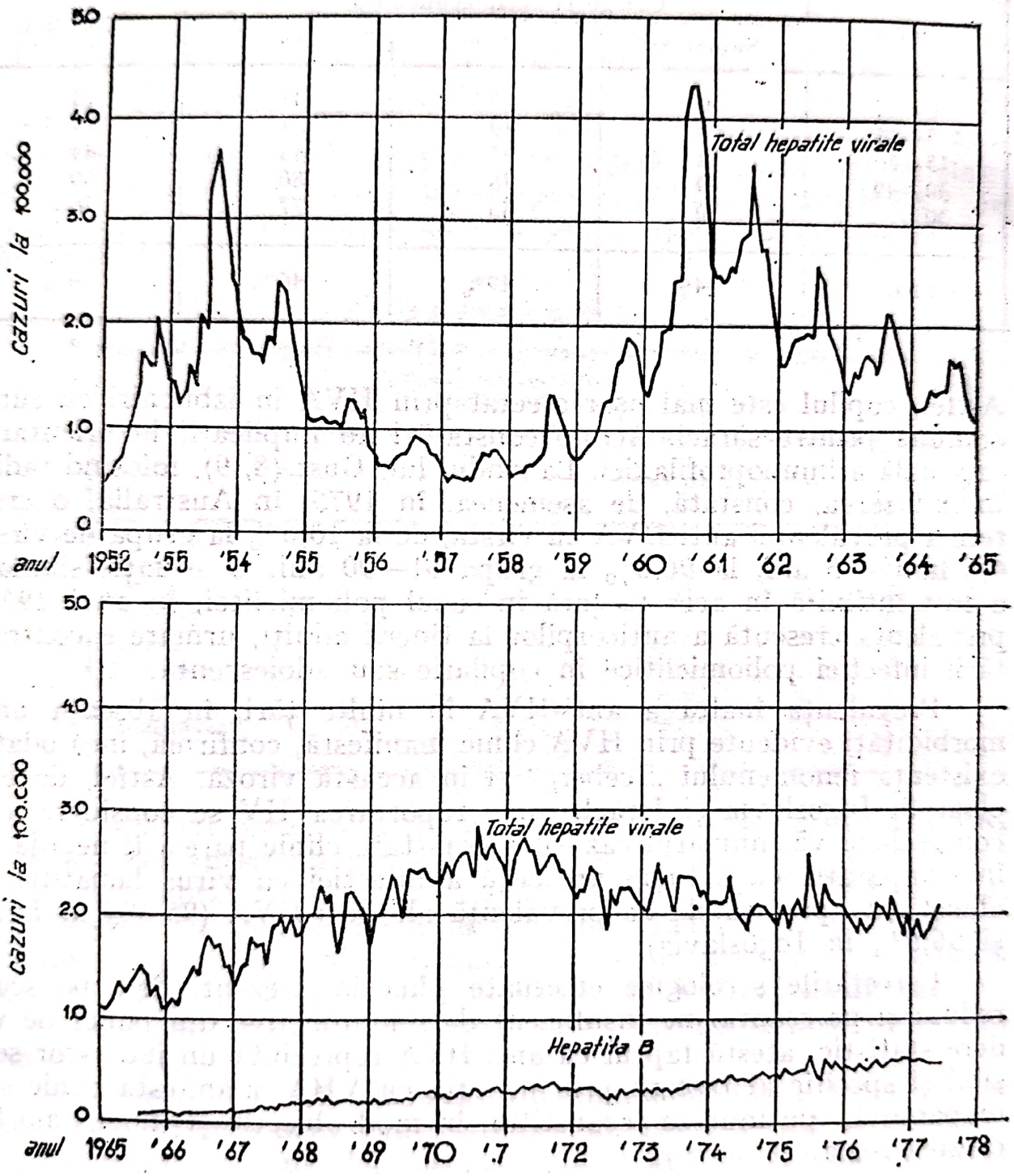

Fig. 7
Morbiditatea prin hepatită virală în S.U.A., în anii epidemiologici 1953—1977 (după M.M.W.R., sept. 1978).

se acumulează un anumit număr de persoane receptive într-o anumită zonă, îndeosebi copii în vîrstă de 5—9 ani, după care se înregistrează un declin, datorit epuizării masei receptive și realizării, prin infecții manifeste clinic sau inaparente, a unei imunități colective, ca în rujeolă sau în poliomielită, fenomenul de periodicitate fiind mai evident — pentru zona noastră — în ariile rurale.

După cum se știe, în HVA, pe baza observațiilor epidemiologice, au fost descrise următoarele tipuri de epidemii: epidemii de contact sau prin modul de viață, epidemii hidrice și epidemii de tip alimentar.

Epidemiile de contact sînt urmarea contaminării interumane, directe și indirecte, favorizată de condițiile igienico-sanitare necorespunzătoare. Acestea apar sub forma focarelor familiale sau a focarelor de colectivitate. În colectivitățile de copii, îndeosebi școlare, morbiditatea prin HVA — cu aspect endemo-epidemic — este favorizată de contactul strîns, aglomerația în spații închise, condiții de igienă precare, ca și existența unui fond de receptivitate crescut al vîrstelor mici (18).

Epidemiile hidrice au fost înregistrate atît în mediul urban cît și în mediul rural. În S.U.A., numărul cazurilor de hepatită cu virus A (care este provizoriu clasificat ca enterovirus), transmise pe cale hidrică, s-a dovedit a fi în creștere în ultimii ani. Astfel în această țară, în prezent, cea mai frecventă boală transmisă hidric este hepatita A. Numeroase virusuri enterice, printre care și virusul hepatitei A, determină infecții inaparente după consum de apă poluată, ceea ce are drept urmare recunoașterea dificilă a originii contaminării de tip hidric, cu posibilitatea ulterioară ca persoana în cauză să transmită infecția la contacți, prin mecanism fecal-oral (mîini contaminate). Trebuie de menționat că virusul HA rezistă la dozele de clor folosite în mod uzual la dezinfecția apei potabile.

Epidemiile de tip alimentar. Acestea au un caracter limitat, localizat, survenind în colectivități mici (cantine, restaurante) și au o evoluție scurtă, în jur de o lună de zile. La originea contaminării unui aliment se suspicionează adesea persoanele care au participat la prepararea și manipularea alimentelor, eliminatori fecali de virus A, cu forme inaparente sau bolnavi de hepatită în faza preicterică.

Cazurile de HVA de origine alimentară au fost înregistrate după consum de lapte, unt, suc de portocale, sandviciuri, diverse crudități, prăjituri, înghețată, moluște. Se consideră că într-o perioadă

Scanned with OKEN Scanner

de 3 ani, 24% din HV cercetate în clinicile din Frankfurt au putut fi atribuite infecției prin moluște contaminate. S-a putut stabili că virusul HA supraviețuiește în scoici mai mult de 20 de zile.

Numărul epidemiilor de origine alimentară este probabil cu mult mai mare decît cel descris în literatură, dar perioada de incubație relativ lungă a HV face dificilă identificarea alimentului incriminat, consumat cu 2—3 săptămîni sau mai mult, înainte de îmbolnăvire.

Episoade epidemice de hepatită, cu transmitere alimentară au fost descrise și în mediul de spital, unde acestea au consecințe potențiale mai severe decît acelea înregistrate în restaurante.

În S.U.A., un asemenea episod, care a evoluat în noiembrie și începutul lunii decembrie 1973, într-un spital din Burlington (Vermont), a afectat 66 de persoane (personal medical și studenți) dintre care 44 au prezentat manifestări clinice și 22, infecții infraclinice. Originea contaminării : sandvișurile preparate la bufetul spitalului și destinate exclusiv personalului spitalului (numai 1% din bolnavi au făcut o hepatită clinică după externare).

Prin actualele tehnici de diagnostic, folosind îndeosebi radioimundozarea, s-a confirmat transmiterea HVA, fie prin alimente, fie pe cale hidrică, în izbucniri epidemice familiale sau de colectivitate (8).

Hepatita cu virus B (HVB)

Este un fapt bine stabilit acum că HVB este asociată cu existența în serul sanguin a AgHBs (antigenul de suprafață), și care reprezintă componenta de suprafață a particulei DANE, considerată a fi virusul HB. Este vorba de un complex antigenic care conține un determinant specific de grup „*a*" și mai mulți determinanți subspecifici (subdeterminanți) *d*, *y*, *w*, *r*. De aici, următoarele combinații (subtipuri) antigenice : *adw*, *adr*, *ayw*, *ayr*. Subtipurile *adw* și *ayw* nu sînt omogene ; ele se divid în două categorii pentru subtipul *adw* și în 4 categorii pentru subtipul *ayw*.

Porțiunea centrală a particulei DANE („core"), în care s-a evidențiat prezența ADN, constituie componenta infecțioasă, fiind în același timp și antigenică (AgHBc). Un alt antigen, asociat virusului B, este AgHBe ; acesta nu este considerat subtip al AgHBs. Semnificația subtipurilor AgHBs rezultă din caracterul lor de virus dependent.

Scanned with OKEN Scanner

Incidența reală a hepatitei virale B (HVB) s-a conturat treptat, în ultimii ani, pe măsura generalizării tehnicilor celor mai sensibile de decelare a AgHBs și a anticorpilor corespunzători (anti-HB).

S-a putut demonstra că HVB are o răspîndire universală, endemică sau hiperendemică, atît în regiunile temperate cît și în cele tropicale. Se apreciază că pe întregul glob ar exista 120—175 de milioane de purtători persistenți de AgHBs.

Rezervorul de infecție în hepatita virală B este omul, aflat în stare de contagiozitate, și anume : bolnavii cu hepatită acută icterică și anicterică, bolnavii cu hepatită cronică persistentă sau agresivă sau cu ciroză tip B, bolnavii cu cancer primar hepatic, cu antigen HBs prezent, persoanele cu infecții inaparente, purtătorii convalescenți sau cronici de AgHBs și purtătorii asimptomatici (aparent sănătoși) de AgHBs (18).

În hepatita tip B, a cărei incubație este în medie de 80—100 de zile, cu limite, sub 50 de zile și pînă la 200 zile, AgHBs poate fi detectat la bolnavi din această perioadă, înainte de creșterea transaminazelor serice și de apariția simptomelor clinice (cu 15—21 de zile înainte de apariția primelor simptome). Studii recente, efectuate de Krugman (11, 12) au arătat că perioada de incubație în HVB poate fi scurtă, AgHBs fiind detectat în sînge la 6—7 zile după expunerea parenterală, față de 54 de zile în cazul expunerii orale. Această constatare are implicații de ordin practic, epidemiologic, privind profilaxia cu imunoglobuline specifice HB. Astfel persoanelor inoculate accidental cu sînge AgHBs+ sau cu derivate de sînge, trebuie să li se administreze imunoglobuline în primele 48 de ore de la accident. După ingestia orală — ex. accident în timpul pipetării serului — se consideră că administrarea imunoglobulinelor specifice HB poate realiza o protecție corespunzătoare chiar după mai mult de o săptămînă de la expunere.

Incidența AgHBs la bolnavi variază în limite largi, între 10% și 97%, în medie 30%. Această proporție reflectă doar parțial incidența AgHBs din totalul cazurilor de HVB. AgHBs și AgHBe persistă în sînge 2—5 luni, uneori chiar mai mult de un an de zile de la vindecare. După dispariția antigenelor menționate, anti-HBe și anti-HBs persistă mai mult de 7 ani, iar anti HBc, tip de 1—2 ani.

Rolul dominant ca rezervor de infecție în HVB îl are purtătorul cronic (persistent) de AgHBs. Se consideră purtător persistent persoana la care se decelează în sînge AgHBs pentru un interval mai mare de 6 luni.

Scanned with OKEN Scanner

Prevalența AgHBs printre populația adultă, aparent normală, variază de la 0,1% în Europa, America de Nord și Australia, pînă la 20% în numeroase țări tropicale (tabelul XI). În aceeași țară pot exista diferențe considerabile, în funcție de diferite grupuri etnice și socio-economice. Sînt discuții referitoare la legătura între susceptibilitatea la infecția hepatitică legată de grupul HLA căruia îi aparține individul.

TABELUL XI

Proporția purtătorilor de AgHBs în Europa
(după O.J. Nielsen, 1975)

Țara	Purtători %	Țara	Purtători %
Austria	1	Olanda	1
Belgia	0,15	Norvegia	0,16
Bulgaria	1—5	Polonia	1
Danemarca	0,18	România	1—5
Finlanda	0,1	Spania	1—5
Franța	0,41	Suedia	0,1
R.F.G.	0,8	Elveția	0,2
Grecia	1,8—3,3	Turcia	1—5
Ungaria	1—5	Anglia	0,1
Italia	1	Iugoslavia	1—5

Folosind AgHBs ca marker al infecției hepatitei B, cu sau fără manifestări clinice, s-a constatat că în țările în care HVB nu este așa frecventă, acest antigen este întîlnit în proporții mai ridicate la grupa de vîrstă 20—40 de ani. În țările unde infecția cu virus hepatitic B este comună — ca de ex. în țara noastră — cea mai mare frecvență a AgHBs este găsită la copiii în vîrstă de 4—8 ani, cu scăderea proporției pe măsura înaintării în vîrstă.

Anchetele serologice au evidențiat, de asemenea, că frecvența anti-HBs crește cu vîrsta, aceasta fiind corelată și cu nivelul socio-economic.

Cercetări întreprinse în diverse colțuri ale lumii au arătat că există o distribuție geografică diferită a subtipurilor majore de AgHBs. Numeroși autori au atribuit acestor subtipuri o semnificație pentru aprecierea filiației epidemiologice, precum și pentru prognosticul clinic. Există însă frecvente neconcordanțe care pot fi legate de erori

de tehnică, ceea ce impune noi cercetări menite să contribuie la elucidarea distribuției prevalente a unui subtip într-un anumit areal, cu posibilitatea eventuală de a utiliza rezultatele obținute în instituirea unor măsuri cu caracter preventiv.

Trecînd acum la modalitățile de transmitere ale HVB — în încercarea de a explica hiperendemia hepatitică B în unele zone — trebuie accentuat, în continuare, asupra concepției clasice — bazată pe datele de observație epidemiologică — și anume că în această formă de hepatită, în care rezervorul de infecție de bază este purtătorul cronic de AgHBs, primordială este transmiterea prin sînge. Doza minimă infectantă de AgHBs este foarte redusă, fiind apreciată, experimental, la 1 : 10 milioane. Inocularea cu 1 ml din dil. 1/10 000 din plasmă cu AgHBs, stocată la —20°C timp de 15 ani, a fost suficientă pentru a produce boala clinic manifestă. În consecință, se poate ușor presupune că transmiterea parenterală se realizează curent, avînd în vedere multiplele și frecventele leziuni minore ale pielii și mucoaselor.

În afara posibilităților de transmitere prin inoculare percutană directă prin ac a serului sau plasmei infectate sau prin transfuzii de sînge sau plasmă sanguină infectată, precum și transferul percutan de sînge sau plasmă infectată prin diferite soluții de continuitate ale tegumentelor (leziuni de impetigo, arsuri, excoriații), se discută astăzi despre posibilitatea introducerii serului sau plasmei infectate, ca și a unor secreții ce pot conține AgHBs, prin suprafața mucoaselor, precum și posibilitatea transferului indirect prin intermediul artropodelor sau a suprafețelor neanimate din mediul ambiant (tabelul XII).

TABELUL XII

Căi și mecanisme cu potențial în vehicularea AgHBs

SÎNGELE	
Vehiculare directă	*Vehiculare indirectă*
Sînge	Salivă (+lichid gingival)
Plasmă	Exsudate pleurale, peritoneale, sinoviale
Ser sanguin	Țesuturi și organe
	Urină
	Fecale
	Lichid spermatic
	Mîini contaminate
	Obiecte și materiale contaminate

Scanned with OKEN Scanner

Referindu-ne la modalitatea de transmitere a HVB prin introducerea serului sau plasmei infectate pe suprafaţele mucoase este evidenţiată importanţa acestui mecanism, datorită frecvenţei ridicate a posibilităţii de contact mînă-gură, în diverse circumstanţe, îndeosebi în timpul îngrijirii bolnavilor, în servicii de stomatologie, în laboratoare etc.

În afară de mucoasa orală, mucoasa conjunctivală s-a dovedit a fi, de asemenea, o poartă de intrare pentru virusul HB.

În ultimii ani, atenţia a fost focalizată asupra potenţialului infectant al altor secreţii decît serul uman sau plasma, ceea ce — după cum se apreciază — ar fi în măsură să explice morbiditatea crescută prin HVB în focare familiale sau de colectivitate, în afara unor evidenţe ale transmiterii prin ser sau plasmă (25). Se consideră, virtual, că orice lichid organic, secreţie sau excreţie : salivă, urină, fecale, secreţii nazofaringiene, lapte (colostru), bilă, spermă, lichid de transpiraţie, ar putea vehicula particulele infectante ale virusului HB. Astfel, AgHBs a fost decelat în proporţii ridicate în secreţii gingivale, salivă — de aici posibilitatea de transmitere prin sărut — exsudate din leziuni impetiginate la copii etc. (5, 6, 10).

Petersen *et al.* (1976) a demonstrat că proporţia de probe gingivale pozitive pentru AgHBs — în absenţa decelării sîngelui — a depăşit pe aceea din salivă. Aceasta sugerează că AgHBs este mai concentrat în lichidul gingival rezultat din reţeaua capilară respectivă.

Vehicularea aerogenă, prin sînge sau salivă contaminată, nu poate fi considerată semnificativă în contextul celorlalte posibilităţi de transmitere ale AgHBs, dar contactul cu suprafeţele contaminate cu salivă ar putea juca un oarecare rol. Astfel, AgHBs a fost găsit pe suprafeţele obiectelor din unităţi de hemodializă, pe port-ace, mănuşi chirurgicale etc., iar în mediul familial pe etajere, bibelouri, biberoane, cești de cafea (tabelul XIII). Absenţa sîngelui în probele recoltate de pe suprafeţe din mediul ambiant sugerează că secreţia orală, mai mult decît sîngele, ar putea fi la originea contaminării în mediul familial.

AgHBs, prezent pe obiecte, se dovedeşte a avea o remarcabilă stabilitate, fiind considerat ca indicator al contaminării cu produse potenţial infecţioase.

Riscul major îl prezintă unităţile de hemodializă, serviciile de stomatologie, chirurgie, obstetrică, pediatrie, prosecturile şi laboratoarele de anatomie patologică, hematologie, centrele de recoltare de sînge etc.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL XIII

Testarea prin RIA a prezenței AgHBs în mediul ambiant

Autorii	Anul	Suportul examinat	Rezultate (%)	
			AgHBs+	Sînge+
Ling și Overby	1972	— Componente externe ale aparatelor de hemodializă — Instrumentar manipulat cu mîinile — Uși, pardoseli, mese, dulapuri	11	50
Favero și colab.	1973 1974	— Variate suprafețe din încăperile destinate hemodializei	21	63
Petersen și colab.	1976	— Variate obiecte și suprafețe contaminate cu salivă (și lichid gingival) și exsudate cutanate în lipsa dovezilor prezenței oculte a sîngelui	55	0
Bond și colab.	1977	— Tubulatura aparatelor de hemodializă — Mînerele pentru manipulare aparatelor — Centrifugele folosite la determinarea hematocritului — Pompele pentru sînge — Clemele și cursoarele metalice — Balustradele paturilor — Robinetele — Distribuitoarele de prosoape — Pereții holurilor și camerelor de hemodializă — Receptoarele telefonice etc.	6,5	25—35

După Maynard *et al.* (13) frecvența rezultatelor pozitive pentru AgHBs crește direct proporțional cu riscurile dispersiei aerosolilor de sînge în mediul înconjurător. Expunerea directă sau indirectă la sînge sau derivate conținînd particule infecțioase ale HVB constituie calea majoră a diseminării virusului HB.

Răspîndirea AgHBs în mediul înconjurător este facilitată de lipsa igienei, ca și de ignorarea valorii preventionale a măsurilor de dezinfecție și de sterilizare. Asemenea măsuri trebuie să se adreseze, în mod susținut, tuturor elementelor care constituie „încărcătura" diverselor spații de locuit sau de îngrijire a bolnavilor (vezi capit. IV). Atît timp cît vaccinarea anti HVB rămîne încă un deziderat, acțiunile de igienizare și cele educaționale, alături de dezinfecție și sterilizare, reprezintă cele mai valoroase elemente de prevenire a HV (3).

Scanned with OKEN Scanner

Creşterea reală a morbidităţii prin HVB, constatată în ultimele decenii este determinată, prin urmare, de intervenţia mai multor factori printre care : multitudinea manoperelor medicale şi nemedicale, cu posibilităţi crescute de inoculare percutană, creşterea numărului de transfuzii, înmulţirea centrelor de hemodializă, folosirea ilicită a unor droguri pe cale injectabilă, posibilitatea transmiterii HVB pe cale sexuală, precum şi prin alte modalităţi.

S-au descris grupaje de cazuri în familii, colectivităţi închise, în spitale, legate îndeosebi de transfuzii, după practica acupuncturii şi tatuajelor.

Iată acum, exemplificat, un episod epidemic în care a fost încriminată practica acupuncturii (14).

În anul 1977 într-un mare oraş din Anglia a evoluat un episod neobişnuit de hepatită B, asociat cu acupunctura. Acupunctorul era o persoană fără calificare medicală şi avea o clientelă numeroasă (80 de persoane pe zi). Au fost înregistrate, într-un interval de 6 luni, 34 de îmbolnăviri dintre care 27 de cazuri au fost depistate în cursul bolii, prin punerea în evidenţă a AgHBs în 3 cazuri (infecţia recentă a fost atestată prin prezenţa anticorpilor faţă de antigenul central (anti-HBc) şi/sau faţă de antigenul HBs). Au fost depistate 2 cazuri secundare. Nu s-a reuşit identificarea purtătorului dar secvenţa evenimentelor pledează pentru faptul că persoana în cauză a fost tratată de acupunctor în semestrul II al anului 1976.

Majoritatea bolnavilor au urmat regulat tratamentul în primele 6 luni ale anului 1977, de două ori pe săptămînă (cel mai adesea miercurea şi sîmbăta, dar 3 pacienţi au fost trataţi lunea şi joia) fapt ce permite a se considera, aproape cu certitudine, că virusul a rămas pe ace, de pe o zi pe alta (acupunctorul folosea ace de seringă şi nu ace pline, tradiţionale). Improbabil ca aceste ace să fi fost sterilizate corespunzător la sfîrşitul zilei şi nici chiar curăţate înainte de fiecare utilizare. De altfel, unii pacienţi au declarat că acupunctorul folosea ace dintr-o cutie, unde acestea erau păstrate şi după utilizare. Riscul de a fi tratat cu un ac contaminat era crescut şi datorat asiduităţii bolnavilor care continuau să urmeze regulat tratamentul chiar şi în primele stadii ale bolii, uneori şi în faza icterică.

Proporţii mari de infecţii cu virus HB au fost remarcate în familiile în care au fost depistaţi purtători persistenţi de AgHBs. Coabitarea cu o persoană infectată (infecţia acută sau cronică) reprezintă un risc pentru transmiterea infecţiei, în cazul promiscuităţii (contact sexual).

Scanned with OKEN Scanner

Hepatita cu virus C
(Hepatita non A/non B)

A treia formă de hepatită virală, denumită hepatita cu virus C (HVC) sau hepatita „non A/non-B" (HVNANB), descrisă încă din anul 1974 în S.U.A., este implicată în peste 70% din cazurile de hepatită posttransfuzională (HPT). În prezent, această hepatită este cea mai comună formă după transfuzia de sînge în unele zone de pe glob, fiind responsabilă, în mod deosebit, de cazurile sporadice de hepatită la adulți, cu precădere la femei în vîrstă de peste 35 ani. Simptomatologia clinică nu diferă de aceea întîlnită în HVA și HVB, perioada de incubație se plasează în limitele admise atît pentru HVA cît și pentru HVB,(în medie 6—9 săptămîni, cu variații de la 2—23 săptămîni), dar agentul cauzal este altul. Se pare că această formă de hepatită nu se transmite cu ușurință de la persoană la persoană.

Epidemiologia HVNANB este asemănătoare cu a HVB avînd, de asemenea, o răspîndire universală.

În afară de transmiterea prin transfuzii de sînge sau derivate și mai rar prin seringi contaminate, se conturează ideea că această formă de hepatită reprezintă o reală entitate, cu implicații majore pentru cei ce folosesc calea intravenoasă de administrare ilicită a drogurilor—după modelul HVB—reflectînd un fenomen similar aceluia întîlnit cu ani în urmă în HVB și anume : introducerea de noi agenți infecțioși într-o populație susceptibilă.

Ca și în HVB, s-au înregistrat cazuri de hepatită NANB la persoane care nu au primit transfuzii, injecții sau la care posibilitatea transmiterii percutane, prin înțepături contaminante, a fost exclusă. De aici ipoteza transmiterii prin salivă sau prin contact sexual. În unele țări au fost descrise microepidemii de HVNANB (Costa Rica, Grecia, Bulgaria).

Cercetări experimentale, efectuate pe cimpanzei inoculați cu serul persoanelor implicate în transmisia parenterală a HVNANB, au evidențiat modificări biochimice și biologice. Cimpanzeii infectați experimental pot transmite HVNANB prin plasmă și după 6 luni de la stingerea infecției acute.

Cercetările experimentale realizate pînă în prezent, atît pe cimpanzei cît și pe voluntari umani, atestă existența virusului sau a virusurilor HVNANB(HVC) care determină o infecție asemănătoare cu o hepatită B, formă ușoară sau medie (deseori asimptomatică),

Scanned with OKEN Scanner

cu o viremie precoce și stare de portaj cronic. Cronicizarea este tot atît de frecventă ca și în HVB.

Cazurile de HVNANB sînt de 5—10 ori mai frecvente la persoanele care au primit sînge de la donatori remunerați, în raport cu aceia cărora li s-au administrat transfuzii de sînge de la donatori onorifici.

Argumente clinice, epidemiologice și experimentale pledează în favoarea existenței a doi sau mai mulți agenți ai HVNANB. Argumentul clinic decurge din observația atacurilor multiple de hepatită acută NANB la indivizi studiați izolat. Din punct de vedere epidemiologic s-au descris forme „cu incubație scurtă" și „cu incubație lungă" a HVNANB. Argumentul experimental, în favoarea existenței a doi agenți distincți ai HVNANB, se sprijină pe probele de infecție încrucișată efectuate pe cimpanzei.

Au fost evidențiate, la microscopul electronic, două „suse" distincte de virus a HNANB. Prima „susă" determină formarea de structuri citoplasmatice unice în hepatocitele animalelor infectate iar a două „susă" antrenează modificări ale nucleilor hepatocitelor (31).

Particule „virus-like", măsurînd în jur de 27 nm în diametru, au fost vizualizate în preparate conținînd factorul VIII ; acestea au indus HVNANB la cimpanzei după administrare intravenoasă. Particulele au fost regăsite în faza acută în ficatul cimpanzeilor care au primit preparatele în cauză conținînd factor VIII. S-au semnalat, de asemenea, și alte particule asemănătoare virusurilor, legate de HVNANB, analoage morfologic cu VHB.

Au fost puse la punct tehnici serologice pentru detectarea antigenului și/sau anticorpilor specifici asociați cu HVNANB ; pînă în prezent nici una din aceste tehnici nu s-a dovedit a fi universal reproductibilă.

Recent, două echipe de cercetători au confirmat—independent una de alta—existența de complexe circulante antigen-anticorp în serul pacienților și/sau al cimpanzeilor, în faza acută, după inocularea agenților HVNANB. Aceste descoperiri asociază ideea după care antigenele specifice ale HVNANB se pot combina cu anticorpii specifici, scăpînd astfel detectării prin tehnicile serologice uzuale.

Posibilități de profilaxie specifică în hepatitele virale

În momentul de față, în afara măsurilor de ordin general și care privesc, în esență, împiedecarea transmiterii intestinal-orale în HA și a transmiterii prin sînge, cu precădere în HB și HNANB, reținem

ca posibilităţi de profilaxie specifică administrarea de Ig în toate aceste forme de hepatită şi a încercărilor de imunizare artificial-activă, în hepatita cu virus B.

Profilaxia cu imunoglobuline în hepatitele virale

Imunoglobulinoprofilaxia în hepatita virală A, deşi practicată de un număr de ani, rămîne încă o problemă litigioasă.

Imunoglobulinele standard pot fi administrate fie înainte, fie după expunerea la infecţie. Administrarea *preinfecţioasă*, se recomandă pentru călătorii care pleacă în zone cu morbiditate ridicată prin HVA, la persoanele care lucrează la îngrijirea primatelor sau la personalul de intervenţie în focare, în doze de 0,02—0,05 ml/kg corp din concentraţia de imunoglobuline standard 16% (19). În unele ţări, ca de exemplu U.R.S.S., Cehoslovacia, precum şi în ţara noastră, administrarea de imunoglobuline standard în cantităţi de 0,01—0,02 ml kg/corp, preventiv, în masa populaţiei infantile, în sezon preepidemic (toamna, după deschiderea şcolilor) a dat unele rezultate favorabile, exprimate printr-o morbiditate mai redusă la loturile de copii cărora li s-a aplicat imunoglobuline, în raport cu loturile martor (22). Totuşi, utilizarea de rutină a imunoglobulinelor standard în masa populaţiei are şi implicaţii negative. În afara unor eventuale reacţii adverse, a apariţiei de anticorpi antiglobulină, se insistă asupra posibilităţii transformării formelor icterice în forme anicterice sau subclinice (mascate). Imunoglobulinele standard, a căror preţ de cost este relativ ridicat şi a căror cantităţi sînt limitate, pot împiedica procesul natural de imunizare faţă de HVA, considerată, în momentul de faţă, ca o boală benignă, nesechelară.

Administrarea *postinfecţioasă*, în focarele de HVA, după contactul infectant, este indicată la contacţii direcţi din familie, îndeosebi copii şi adolescenţi ; la contacţii din colectivităţi deschise de tip şcoală în cazul unor contaminări din surse cunoscute ; la contacţii din colectivităţi închise de copii ; în mediul spitalicesc, în situaţii cu totul deosebite, la pacienţi şi personal, cît mai precoce de la contactul infectant. Se consideră însă că aplicarea, chiar precoce, a imunoglobulinelor standard, în primele 42—72 ore de la contactul cu sursa de infecţie, în doză de 0,05—0,1 mg kg/corp nu ar împiedeca infecţia ; aceasta poate evolua inaparent sau cu manifestări clinice minore.

Imunoglobulinoprofilaxia în hepatita virală B se realizează astăzi cu două tipuri de imunoglobuline umane :

Scanned with OKEN Scanner

— imunoglobuline umane specifice anti-HB (IgHB), obținute din plasma umană a donatorilor de sînge cu titru ridicat de anticorpi specifici față de antigenul de suprafață al hepatitei B (anti-HBs) ;

— imunoglobuline serice, umane, normale, (IgS) preparate din plasma donatorilor de sînge neselecționați și al cărei conținut în anti-HBs prezintă mari variații.

Efectul protector al ambelor preparate nu este încă suficient de bine stabilit. Se pare că acesta depinde de intervalul scurs între expunerea la infecție și administrarea imunoglobulinelor, ca și de cantitatea de anti-HBs pe care o conține doza administrată. Se poate utiliza atît IgHB și IgS, dar, din punct de vedere teoretic, IgHB sînt de preferat.

Administrarea IgHB și IgS este recomandată în cazul infecțiilor accidentale : înțepături accidentale cu ace contaminate sau după expunere orală la sînge sau alte lichide contaminate cu AgHBs. Doza recomandată este de 0,05—0,07 ml kg/corp, în primele ore de la contaminare, urmată de o doză de rapel după 28 de zile.

Se consideră că IgHB și IgS sînt utile și pentru protecția nou născuților a căror mame au contractat HVB în trimestrul al treilea de sarcină și care, la naștere, au fost depistate ca fiind pozitive față de AgHBs. Posologia recomandată, în cazul utilizării IgHB pentru protecția nou-născuților, variază de la un autor la altul : a) 0,13 ml kg/corp în primele 7 zile de la naștere ; b) 0,5 ml la naștere și apoi aceeași doză după o lună ; c) 3 ml în primele 24 ore de la naștere ; d) 0,5 ml kg/corp la naștere și 0,16 ml kg/corp în fiecare lună, timp de 6 luni.

În cazul IgS s-a propus o doză de 0,5 ml kg/corp.

IgHB și IgS se recomandă a fi administrate și la copiii născuți din mame purtătoare asimptomatice de AgHBs.

În scopul aplicării cît mai raționale a imunoglobulinoprofilaxiei în HVB este necesară testarea anti-HBs în toate loturile de IgS, preparate din material autohton.

Se consideră că pentru administrarea preinfecțioasă, atît IgHB cît și IgS apar eficiente. IgS avînd un titru mic de anti-HBs determină o neutralizare parțială a virusului HB și, prin urmare, realizarea posibilă a unei imunități cu caracter pasiv-activ (30).

Imunoglobulinoprofilaxia în hepatita virală non A/non B. Administrarea, înaintea expunerii la infecție, a Ig umane standard (IgS) reduce incidența generală a hepatitei posttransfuzionale, îndeosebi a HVNANB ; se înregistrează, de asemenea, o scădere a formelor

Scanned with OKEN Scanner

icterice. Administrarea de IgS după contaminare nu influențează incidența generală a hepatitei posttransfuzionale dar determină atenuarea icterului.

Vaccinarea în hepatita virală B

Interacțiunea dintre virusul hepatitei B și organismul infectat se traduce, pe plan imunologic, prin apariția a 3 tipuri de anticorpi : anti-HBs, anti-HBc, anti-HBe ; dintre aceștia, anticorpii anti-HBs reprezintă anticorpii protectori față de reinfecția cu virus B.

În ultimii ani, experimentările efectuate pe cimpanzei, ca și pe voluntari umani, a unor vaccinuri anti-HVB, pornind de la AgHBs, purificat din plasma unor purtători, au dat rezultate încurajatoare, chiar dacă imunitatea față de reinfecție nu este absolută (30). Cazurile de reinfecție au evoluat subclinic, fiind depistate numai biochimic.

Pînă nu de mult, sursa de AgHBs a fost, în exclusivitate, plasma purtătorilor sănătoși de AgHBs. Aceasta are însă unele dezavantaje datorită prezenței contaminanților antigenici ai gazdei și anume proteine serice și, posibil, antigene lipoproteice din structurile membranoase ale hepatocitului, ceea ce ar putea genera procese autoimune, asemănătoare acelora ce ar fi responsabile de evoluția spre cronicizare a HVB. În ceea ce privește pericolul infecțiozității, acesta este evitat prin purificarea avansată și tratarea finală cu formaldehidă.

Calea cea mai recomandabilă, după cum opiniază și Combiescu (30) este prepararea unui vaccin din fracțiuni polipeptidice imunogene cunoscute a fi specificate de genomul virusului HB.

S-a încercat și s-a reușit, producția *in vitro* de AgHBs prin inserarea și propagarea în *E. coli* a întregului genom al virusului HB. Se pot obține astfel cantități satisfăcătoare de ADN viral omogen din punct de vedere genetic, ca și „fabricarea" de polipeptide vaccinale în celula bacteriană (30).

Avîndu-se în vedere greutatea moleculară mică a polipeptidelor imunogene din AgHBs, poate fi abordată „determinarea secvenței de aminoacizi a structurilor antigenice și apoi construirea sintetică a unor asemenea peptide—sau haptenpeptide, cuplate cu o macromoleculă purtătoare" (30).

Se poate afirma că ultimii ani au cunoscut febrile preocupări în direcția preparării unor vaccinuri anti-HVB. Au fost utilizate variate metode de concentrare, purificare și inactivare. Folosirea hidroxidului de aluminiu — în experimentări pe cobai — a dus la realizarea de titruri de 16 ori mai mari, în raport cu acelea obținute după inocularea AgHBs solubil.

Scanned with OKEN Scanner

După administrarea la voluntari a două doze de vaccin, la interval de o lună, folosind ca adjuvant $Al(OH)_3$ se înregistrează un răspuns de tip primar, cu o creștere treptată a titrului mediu din luna I pînă în lunile V—VI. La persoanele cu anti-HBs în plasmă, postinfecție anterioară sau după vaccinare, se constată, după o doză de vaccin, un răspuns secundar caracteristic. Nu se cunoaște durata protecției specifice conferită de vaccinul anti-HBs. În ceea ce privește inoculările repetate de AgHBs, acestea ar putea avea consecințe negative—și anume reacții de hipersensibilizare la o nouă infecție cu virusul HB.

Vaccinarea anti-HVB este recomandată pentru personalul medico-sanitar din sectoarele cu mare risc, așa cum sînt unitățile de hemodializă, centrele de transfuzii etc. Imunizarea combinată, pasiv-activă, cu imunoglobuline specifice anti-HBs și vaccin anti-HB, este indicată în cazurile de contact cert sau risc accentuat de infecție iminentă.

BIBLIOGRAFIE

1. Blumberg B. S. *et al.*: A serum antigen (Australia Antigen) în Down's syndrome, leukemia and hepatitis. Ann. Intern,. Med., 1967, 66, 5, 924.
2. Blumberg B. S.: L'antigène Australie, Nouv. Presse Méd., 1974, 14, 859.
3. Bond W. W., Petersen J. N., Favero M. S.: Viral hepatitis B: Aspects of environmental control. Health Laboratory Science, 1977, 1.
4. Bradley D. W. *et al.*: Serodiagnosis of viral hepatitis A by radioimmunoassay. Laboratory management, 1978, 16, 9, 29.
5. Brauner E., Timoșca G., Zavate O. *et al.*: Cercetarea antigenului HBs în saliva parotidiană. Stomatologia (București) 1977, 4, 247.
6. Constantinescu N., Cajal N., Fodor O., Zavate O.: *Hepatita virală*, Ed. Acad. R.S.R., 1971.
7. Dienstag J. L., Szmuness W., Stevens L. E., Purcell R. E.,: Hepatitis A virus infection: new insights from seroepidemiologic studies. J. Infect. Dis. 1978, 137, 3, 328.
8. Gust I. D.: Recent developments in hepatitis A. Pathology 1978, 10, 299.
9. Gust I. D., Lehman N. I., Lucas C. R.: Relationship between prevalence of antibody to hepatitis A antigen and age: a cohort effect? J. Infect., Dis., 1978, 138, 3, 425.
10. Koff R. S.: *Viral hepatitis*. John Wiley — Sons Inc. New York, 1978.
11. Krugman S. *et al.*: Natural history and prevention of hepatitis B re-examined New Engl. J. Med., 1979, 300, 3, 101.
12. Krugman S.: Incubation period of type B hepatitis. New Engl. J. Med., 1979, 300 11,625.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL VII

PROGRESE ȘI PERSPECTIVE ÎN IMUNOPROFILAXIA ȘI CHIMIOPROFILAXIA BOLILOR INFECȚIOASE

O privire retrospectivă asupra acestui important domeniu al medicinei preventive ne permite nu numai să apreciem succesele obținute de-a lungul anilor, dar să întrevedem și perspectivele. Așa cum deja s-a menționat, evoluția bolilor infecțioase a cunoscut, îndeosebi în ultimele decenii, modificări substanțiale, grație progreselor realizate în domeniul igienei, măsurilor pentru ameliorarea condițiilor de viață ale populației, nivelului cultural-educativ, descoperirii chimioterapicelor și antibioticelor dar, mai ales, aplicării în masă a mijloacelor de imunoprofilaxie specifică. Durata și gravitatea multor boli a scăzut simțitor, variațiile sezoniere și periodicitatea lor s-au estompat, repartiția morbidității pe grupe de vîrstă a suferit modificări iar letalitatea a fost redusă aproape la zero (12, 14, 35, 43, 62, 75, 117, 118, 119, 120).

Datorită instituirii programelor de vaccinări în masa populației, pe plan național și mondial, alături de o atentă și competentă supraveghere epidemiologică a teritoriului, variola a fost definitiv învinsă iar difteria, tetanosul, poliomielita, rujeola și tusea convulsivă pot fi pe deplin controlate (159).

Toate aceste succese se datoresc cercetărilor de microbiologie și imunologie, inițiate încă în a doua jumătate a secolului al XIX-lea, și continuate pînă în zilele noastre, care au deschis o nouă eră în profilaxia bolilor transmisibile, prin realizarea a numeroase preparate servind la imunizarea activă sau pasivă* (tabelul XIV).

În ultimii 30 de ani, prin punerea la punct a culturilor de celule *in vitro*, a fost posibilă nu numai descoperirea și studiul unor noi grupe

---

*) *Imunizare activă* : dobîndirea unei stări de rezistență specifică față de o anumită infecție, în urma trecerii prin infecții manifeste clinic sau inaparente sau prin vaccinare (imunizare artificial-activă).

Imunizare pasivă : imunizare ce se realizează în urma transferului de anticorpi de la mamă la făt sau prin administrare parenterală de seruri imune sau imunoglobuline (imunizare artificial pasivă).

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL XIV

Cronologia descoperirii principalelor vaccinuri folosite în practica imunizărilor umane
(după N. Ajjan, modificat)

1771 : — Introducerea variolizării în Anglia	*1949* : — Vaccinul urlian
1796 : — Prima vaccinare antivariolică cu virus vaccinal practicată de Ed. Jenner	— Propagarea virusului poliomielitic pe culturi de țesuturi (Enders, Robin, Weller)
1885 : — Vaccinul rabic — L. Pasteur	*1954* : — Vaccinul poliomielitic inactivat Salk
1892 : — Vaccinul holeric — Haffkin	*1957* : — Vaccinul oral poliomielitic viu atenuat Sabin
1898 : — Vaccinul tifoidic — Wright	*1960* : — Vaccinul rujeolic Enders
1921 : — Vaccinul B.C.G.	*1962* : — Vaccinul rubeolic Weller
1923 : — Anatoxina difterică — Ramon Glenny	*1968* : — Vaccinul contra meningococului C
1923 : — Vaccinul pertussis — Madsen	*1971* : — Vaccinul contra meningococului A
1927 : — Anatoxina tetanică — Ramon-Zoeller	*1976* : — Utilizarea, pentru prima dată, a unui vaccin contra hepatitei B
1937 : — Primele vaccinuri gripale. Vaccinul amaril 17-D — Theiler	

de virusuri dar și prepararea de vaccinuri virale inactivate și vaccinuri vii, cu înaltă eficacitate (98, 102, 115, 121, 127, 137).

Numărul diverselor preparate biologice, folosite în prezent ca mijloace de prevenire a bolilor infecțioase, crește an de an, cuprinzînd nenumărate variante, rezultate fie din folosirea unor procedee de producție diferite, fie numai din asocierea a două sau mai multe componente.

*

Înainte de a prezenta principalele aspecte ale rezultatelor imunizărilor în bolile infecțioase este necesar de a informa cititorul asupra unor elemente de bază din domeniul imunologiei fundamentale și aplicate, în scopul înțelegerii mecanismelor imunității cîștigate artificial-activ (128).

Multiplele aspecte privind cunoașterea fenomenelor implicate în producerea stării de rezistență antiinfecțioasă au fost în mare parte elucidate, cunoscîndu-se astăzi că în urma pătrunderii antigenelor în organism și a întîlnirii lor cu celulele sistemului imunologic competent se produc anticorpi umorali sau/și celulari care susțin suportul reacțiilor de apărare specifică.

Astfel, antigenele injectate, captate de către macrofage, liberează motivele antigenice specifice care sînt transmise la anumite

limfocite selecționate. Aceste limfocite se multiplică și se diferențiază în două mari categorii : unele timodependente, asigură imunitatea celulară care este la originea procesului de sensibilizare de tip întîrziat, în timp ce alte limfocite, independente de timus, se diferențiază în plasmocite, participînd la sinteza imunoglobulinelor responsabile de imunitate umorală.

După cum se cunoaște, gamaglobulinele sînt constituenți proteici ai plasmei în care se află în proporție de 12 g/l, reprezentînd în jur de 16% din proteinele totale, grupate într-o fracțiune comună a globulinelor în care se găsesc și particulele alfa și beta. Aproape în totalitatea lor, gamaglobulinele cuprind anticorpi circulanți, ceea ce le face să fie suportul funcției anticorp ce ia naștere în organism în cursul vieții sub influența diverselor antigene.

Menținînd la baza nomenclaturii, mobilitatea electroforetică a proteinelor și tipul de lanțuri polipeptidice, s-a propus termenul de „imunoglobuline" (Ig) pentru cele 5 clase de globuline : IgG, IgM, IgA, IgD, IgE. Funcția de anticorp specific se întîlnește, îndeosebi, la primele 3 clase de Ig ale serului imun, în timp ce serul normal conține Ig la care nu se semnalează activitatea de anticorp.

Funcția de anticorp a Ig diferă după tipul Ig, momentul și condițiile de formare și apariția acestora.

Fetusul este în măsură de a sintetiza foarte curînd unele clase de anticorpi. S-au putut decela urme de IgM din a 10-a săptămînă de viață fetală și o cantitate foarte redusă de IgG începînd din săptămîna a 12-a. După naștere, cantitatea de IgM crește rapid pentru ca, mai tîrziu, în săptămîna a 3-a a 4-a de viață, să înceapă sinteza IgG și IgA.

Imunoglobulinele materne sînt capabile de a traversa placenta, îndeosebi în al treilea trimestru de sarcină, fapt atribuit unei măriri bruște a permeabilității placentare pentru IgG. Prin urmare, imunoglobulinele prezente în circulație la naștere sînt prioritar IgG, de origine maternă. Acestea sînt constituite, în mod esențial, din anticorpi antibacterieni și antivirali care au un rol protector major în primele 6 luni de la naștere.

Anticorpii amintiți pot, în anumite cazuri, să inhibe procesele imunitare datorate vaccinării. Astfel, de exemplu, vaccinarea antirujeolică, practicată înaintea împlinirii vîrstei de 1 an nu conferă decît o protecție parțială. Pentru a învinge efectul neutralizant al anticorpilor materni este necesar să se utilizeze vaccinuri puternic antigenice.

Scanned with OKEN Scanner

Pe de altă parte, imunitatea celulară, despre care am amintit, este perfect aptă de a se dezvolta la nou-născut, astfel încît unele imunizări cu vaccinuri vii atenuate, ca de exemplu vaccinul B.C.G. sau vaccinul variolic, pot fipracticate cu succes, încă de la naștere.

Modul de apariție al anticorpilor umorali sau celulari diferă după cum este vorba de primul contact sau un contact secundar al organismului cu antigenul. În primul caz, după o perioadă de latență variabilă, titrul anticorpilor crește treptat, atinge o valoare maximă, după care urmează o descreștere lentă ce poate continua pînă la dispariția completă a acestora. Configurația evoluției curbei anticorpilor este dependentă de tipul, cantitatea, calea de administrare, numărul de administrări a antigenului, ca și de natura anticorpilor (IgG, IgM, IgA). La adult, răspunsul primar la un stimul antigenic are loc inițial predominant prin IgM, celelalte clase, IgG și IgA, apar în mod evident ulterior.

În cazul răspunsului de tip secundar, chiar dacă titrul anticorpilor produși în cadrul primului contact cu antigenul, scade la un nivel nedecelabil, mecanismele imunitare vor putea fi ușor repuse în funcție la un nou contact cu antigenul iar natura răspunsului în anticorpi va depinde de structura ce au avut-o anticorpii obținuți în cadrul răspunsului imunitar primar. Răspunsul cel mai bun va fi cel care va permite obținerea de anticorpi IgG.

Durata persistenței anticorpilor în serul sanguin după o imunizare activă naturală (trecerea prin boală) sau artificială (vaccinare) este produsul unui echilibru între rata de metabolizare normală a globulinelor și neosinteza Ig. După unele boli infecțioase, anticorpii pot persista toată viața. În cazul imunizării artificiale, persistența anticorpilor nu este atît de lungă. Prezența anticorpilor în organism poate fi urmarea persistenței unei cantități mici de antigen, cît și ca o consecință a întreținerii producerii de anticorpi de către celulele imunocompetente stimulate inițial. În unele cazuri, creșterea titrului anticorpilor existenți are loc ca urmare a unor „reacții anamnestice". În aceste cazuri stimulul poate fi reprezentat și de un antigen diferit de primul, dar care prezintă în structura sa unele fracțiuni comune cu ale primului antigen.

În mod obișnuit, ținem seama de faptul că prima inoculare de antigen este capabilă să inducă un răspuns imun ; acesta nu este însă suficient, titrul anticorpilor scăzînd, după un timp relativ scurt, sub limita protectoare. Administrările repetate, la intervale convenabile ale antigenului, ridică titrul anticorpilor serici și prelungește durata sintezei, ceea ce duce la realizarea și păstrarea unui grad înalt de pro-

Scanned with OKEN Scanner

tecție, ca și a memoriei imunologice. În cazul imunizărilor care duc la un răspuns imun celular, administrările sînt de multe ori unice, sau la mari distanțe unele de altele, memoria imunologică fiind păstrată teoretic toată viața.

În urma primovaccinării — cu vaccinuri inactivate sau vii — primele imunoglobuline care apar sînt IgM, fiind detectate din a treia zi; ele ating maximum în a 2-a a 3-a săptămînă după care dispar. IgG apar cîteva zile mai tîrziu, cu un maximum în a 5-a săptămînă, persistă la un titru constant timp de mai multe săptămîni apoi scad lent în decursul anilor, de unde și valoarea injecțiilor de rapel. IgA serice, al căror rol nu este suficient de bine precizat, nu ating niciodată titruri foarte ridicate.

Se acordă o atenție deosebită și valorii protectoare ce o pot avea anticorpii secretați la nivelul mucoaselor. Astfel, rolul protector decisiv îl au îndeosebi anticorpii IgA 11S (secretorii) care, în cazul prezenței lor pe mucoasa digestivă, rezistă la acțiunea proteolitică a secrețiilor intestinale, pe cînd anticorpii IgG, IgM și IgA 7S sînt ușor distruși. Anticorpii IgA secretorii, enzimorezistenți sînt suficienți pentru a exercita un efect protector local. Aceste considerente sînt luate în seamă în încercările de imunizare locală, de exemplu în unele infecții virale.

Răspunsurile imunitare ale organismului pot fi polivalente, obținîndu-se deci, concomitent, anticorpi specifici pentru toate antigenele cu care organismul capătă experiență, într-o anumită perioadă.

Stimularea antigenică permanentă, dată de stimulii antigenici pătrunși pe diferite căi, mai ales pe cale digestivă, duce la continua sinteză de Ig, sinteză contrabalansată de distrugerea și eliminarea lor.

VACCINOPROFILAXIA

Generalități

În prezent, dispunem de mai multe categorii de vaccinuri :
— vaccinuri cu germeni vii atenuați ;
— vaccinuri așa-zis omorîte ;
— anatoxine.

Vaccinurile cu germeni vii atenuați. Dintre acestea, o mare utilizare o au cele folosite împotriva tuberculozei, poliomielitei, variolei, gripei, rujeolei, rubeolei, parotiditei, adenovirozelor etc. Tulpinile vaccinante, vii atenuate, trebuie să fie stabile în ceea ce privește proprietățile lor imunogene și să nu-și recîștige, în timp, patogenitatea inițială. Unele din vaccinurile vii atenuate sînt astăzi livrate sub formă liofilizată, ceea ce permite prelungirea valabilității lor, îmbunătățind, în același timp, posibilitățile de transport la distanțe mari.

Vaccinurile omorîte, conțin germeni omorîți prin agenți fizici (căldură, radiații etc.) sau agenți chimici (formol, fenol etc.). Dintre acestea, menționăm vaccinurile împotriva poliomielitei, gripei, holerei, tusei convulsive, infecțiilor stafilococice, rabiei, encefalitei, pestei, tularemiei, adenovirozelor, parotiditei epidemice, tifosului exantematic etc. Vaccinurile omorîte, preparate din extracte sau lizate microbiene, au un grad superior de concentrare și purificare, prezintă o eficiență imunologică sporită și necesită un număr redus de inoculări. În cazul vaccinurilor omorîte antivirale, de viitor vor fi vaccinurile preparate din componente neinfecțioase, lipsite de acid nucleic viral. Asemenea vaccinuri folosind hemaglutinina, s-au experimentat pentru rujeolă, rubeolă, gripă și adenoviroze.

Anatoxinele sînt vaccinuri preparate din toxine microbiene, detoxifiate prin formol și căldură, destinate a preveni bolile infecțioase la care elementul toxic este esențial. În prezent se folosesc, în locul anatoxinelor native, anatoxine purificate, concentrate și adsorbite pe un suport mineral (hidroxid sau fosfat de aluminiu).

Pentru rațiuni practice și economice, alături de *vaccinurile monovalente*, care conțin o singură specie microbiană, cu una sau mai multe tulpini ale aceleiași specii, s-au preparat și *vaccinuri asociate*

Scanned with OKEN Scanner

(*mixte*), conținînd un amestec de antigene bivalente, trivalente, tetravalente etc. Aceste vaccinuri permit efectuarea simultană a mai multor imunizări.

Eficacitatea acestor vaccinuri este demonstrată, cunoscîndu-se că în momentul administrării simultane a diferitelor antigene, cu putere relativ egală, nu se constată interferențe ; dimpotrivă, poate avea loc o intensificare a acțiunii unora dintre antigenele din vaccin (potențare sau sinergism). Organismul poate răspunde, în condiții optime și diferențiat la mai multe antigene administrate simultan.

Administrarea vaccinurilor se face pe căi ce diferă de la un produs la altul. Vaccinurile pot fi administrate : percutan, subcutan, intramuscular, oral, nazal, prin aerosoli sau picături. Dozele de vaccin și ritmul lor de administrare sînt și ele variabile în raport de natura vaccinului, vîrsta și starea de sănătate a vaccinaților etc. Pe măsură ce s-au obținut vaccinuri concentrate, purificate și adsorbite pe adjuvanți minerali, dozele au diminuat ca mărime și număr. Pentru a induce un răspuns în anticorpi, doza de antigen trebuie să depășească un anumit prag inferior care diferă după natura antigenului, forma și modul de inoculare, susceptibilitatea individului. Obișnuit, mărirea continuă a dozei duce la creșteri tot mai mici a cantității de anticorpi, pentru ca doze excesiv de mari de antigen să nu mai stimuleze elaborarea de anticorpi și chiar să inhibe producerea lor.

Vaccinarea primară, constă din administrarea, la anumite intervale de timp, a unui număr de doze de vaccin care determină, după 2—8 săptămîni, în raport de natura vaccinului, apariția anticorpilor specifici, tisulari și umorali.

Vaccinarea secundară. Răspunsul secundar constă în producerea de anticorpi specifici în urma repetării contactului cu un antigen, după o perioadă de mai multe zile, luni sau chiar ani. Acest răspuns se deosebește de răspunsul primar prin rapiditatea apariției anticorpilor (24—48 ore), nivelul ridicat realizat, depășind de cîteva ori nivelul atins în cursul vaccinării primare, și persistența mai îndelungată a acestora (efect „booster").

Pentru obținerea de răspunsuri secundare sînt necesare doze mult mai mici decît pentru determinarea răspunsului primar.

Imunitatea postvaccinală este, de obicei, solidă și cu o durată ce variază de la cîteva luni, la mai mulți ani. Atunci cînd anticorpii specifici ajung la valori nedecelabile, organismul păstrează capacitatea potențială de a reacționa rapid și intens, prin producerea de anticorpi, imediat ce antigenul respectiv a fost reinoculat.

Scanned with OKEN Scanner

Contraindicații generale ale vaccinărilor. Stabilirea contraindicațiilor vaccinărilor angajează responsabilitatea medicului. Acesta trebuie să stabilească indicația vaccinării, diferențiat pentru fiecare persoană, în raport de natura vaccinului și gravitatea bolii ce urmărim a o evita.

În mod deosebit se vor avea în atenție următoarele situații :

— cașexia, agamaglobulinemia, cancerul, hemopatiile maligne ; nu pot beneficia de vaccinare întrucît în aceste situații organismul nu este capabil să producă anticorpi, iar vaccinarea poate să agraveze evoluția bolii ;

— maladiile infecțioase acute și convalescența lor ;

— tuberculoza evolutivă, cu toate formele ei ; vaccinarea poate determina o evoluție gravă a bolii ;

— nefropatiile cronice cu albumină, hematii și leucocite în urină ;

— diabetul zaharat ; în cazul unui diabet echilibrat prin tratament și dietă, bolnavul poate fi supus vaccinării antidifterice, antitetanice, antipoliomielitice, antigripale ; celelalte vaccinuri vor fi evitate ;

— afecțiuni cardiovasculare ; cînd sînt decompensate sau evolutive se contraindică orice vaccinare ; la fel în cazul infarctului de miocard și al tulburărilor de ritm cardiac ;

— afecțiuni neurologice ; se vor evita vaccinurile preparate din bacterii sau virusuri cu neurotropism care pot agrava encefalopatiile, ca și diversele neuropatii convulsivante ;

— afecțiuni cronice : ciroze, litiaze, alcoolism ;

— afecțiunile cutanate ; cele mai multe dintre ele sînt boli alergice ; eczema constituțională contraindică vaccinarea antivariolică și B.C.G.; furunculoza cronică, piodermita, psoriazisul generalizat, de asemenea necesită prudență ;

— maladiile alergice ; unele dintre acestea (urticaria, eczema de contact) nu constituie contraindicații absolute ; stările ce denotă o „constituție alergică" și care riscă să provoace reacții locale și generale severe sînt astmul infantil și eczema constituțională ; în aceste cazuri se vor efectua cu prudență testări de toleranță pentru a stabili ce doză de vaccin nu produce reacții locale sau generale ; în cazul utilizării unui vaccin purificat și concentrat riscul este redus ;

— multe alte stări morbide pot constitui contraindicații temporare, mai ales pentru vaccinurile reactogene ;

— femeia gravidă ; în general este bine de evitat orice vaccinare și de interzis vaccinurile cu virus viu, întrucît există, în primele trei luni de sarcină, un pericol teratogen și, pe toată durata sarcinii, pericolul infectării fătului ; se pot administra : anatoxina tetanică și vaccinul poliomielitic omorît ;

Scanned with OKEN Scanner

— persoanele în vîrstă ; riscul accidentelor vaccinale crește cu vîrsta ; se vor contraindica astfel vaccinările antitifoidice și antidifterice ;

— corticoterapia prelungită ; poate cauza o paralizie imunologică relativă ; în mod deosebit se vor evita vaccinurile cu virusuri vii atenuate ;

— administrarea de imunoglobuline, mai ales specifice, necesită evitarea vaccinărilor pentru o perioadă de 3—4 săptămîni.

Reacții vaccinale. Sub denumirea de „reacții vaccinale" înțelegem manifestările cauzate direct de vaccin. Un vaccin poate scurta perioada de incubație a unei boli, redeștepta un paludism latent sau o colibacilozã, agravează o tară organică etc.

Accidentele vaccinale autentice sînt rare, puțin severe și se rezolvă repede. Există vaccinuri anodine, ca anatoxina tetanică, și vaccinuri „agresive", ca vaccinul tifoidic, vaccinul pertussis etc.

Reacțiile locale se traduc prin fenomene inflamatorii la nivelul locului de inoculare : roșeață, edem, durere, impotență funcțională care, de obicei, nu durează mai mult de 24 ore și nu necesită un tratament particular.

Reacțiile generale constau din curbatură, ce se poate asocia cu grețuri, vărsături, diaree ; fenomene ce dispar în 2—4 zile după repaus și dietă. Rareori se pot întîlni, la vaccinați, accidente de tipul șocului vaccinal precoce, a reacțiilor de organ sau a reacțiilor focale.

Șocul vaccinal precoce. Este un accident foarte rar dar posibil ; se prezintă ca un șoc anafilactic, necesitînd un tratament de urgență pentru combaterea colapsului cardiovascular, cu internarea în spital.

Reacțiile de organ. Sînt accidente rare ce pot îmbrăca forma nefropatiilor după vaccinarea antifoidică, a encefalitei după vaccinarea antivariolică, tulburări neurologice după vaccinarea antirabică.

Reacțiile focale. Într-un număr relativ redus de cazuri, aplicarea unui vaccin poate determina crize la astmatici, acutizarea stărilor eczematoase sau a altor maladii preexistente.

Principalele mecanisme ce pot sta la baza apariției reacțiilor postvaccinale : eliberarea continuă de către vaccin a substanțelor histaminice, eliberarea endotoxinelor conținute în vaccin, declanșarea unor reacții alergice față de proteinele aflate în vaccin. La acestea se adaugă alergia constituțională. În cazul persoanelor cu alergie sau eczemă constituțională se vor evita vaccinurile tifoidic, B.C.G. și variolic. Poate fi însă administrat vaccinul poliomielitic și anatoxina tetanică.

În general, la persoanele alergice, vaccinarea va fi precedată de testarea sensibilizării la elementele componente ale vaccinului. Metoda

Scanned with OKEN Scanner

cea mai comună, constă din injectarea subcutanată a 0,1 ml vaccin diluat 1/10 după care este bine să se urmărească, timp de 48 de ore, eventualele reacții. Se mai poate folosi și metoda care se bazează pe injectarea intradermică a 0,1 ml din vaccinul nediluat, după care se așteaptă 15 minute și se urmărește apariția reacțiilor locale. În cazul în care nu se semnalează asemenea reacții sau apare doar o maculă eritematoasă se poate administra vaccinul în mod normal. Dacă apare o papulă, în raport de mărimea ei (sub sau peste 20 mm diametru), vaccinarea se va face cu asociere de antihistaminice și antiinflamatorii sau se va evita vaccinarea, mai ales cu vaccinuri insuficient purificate.

Clasificarea vaccinărilor după indicațiile de utilizare. În raport de indicațiile lor, vaccinările se împart în :

1. vaccinări profilactice planificate (obligatorii, de masă) ;
2. vaccinări profilactice după indicații epidemiologice (de necesitate epidemiologică) ;
3. vaccinări în focarele epidemice (vaccinarea sau revaccinarea contacților) ;
4. vaccinări în cadrul profilaxiei de urgență.

Apreciind situația epidemiologică la nivelul întregii țări, Ministerul Sănătății reglementează, prin instrucțiuni tehnice, atît volumul cît și tehnica administrării diverselor preparate biologice de imunizare.

În planificarea și organizarea acțiunii de vaccinare se ține cont de următoarele :

— *eșalonarea vaccinărilor pe vîrste*, în funcție de susceptibilitatea organismului la infecții și gravitatea lor la anumite vîrste. Pentru bolile transmisibile mai frecvente la vîrsta copilăriei, vaccinările se execută, de obicei, în primul an de viață, avîndu-se în vedere momentul epuizării imunității moștenite de la mamă și gradul de maturare imunologică a copiilor ;

— *incidența sezonieră a bolilor infecto-contagioase* ; vaccinările se vor executa înaintea sezonului epidemic pentru ca eventualele epidemii să găsească populația imunizată ;

— *cuprinderea*, cu precădere, în acțiunea de vaccinare a zonelor cu potențial epidemigen crescut sau colectivități cu risc crescut (școli, șantiere etc.) ;

— *respectarea anumitor intervale* între diferitele vaccinări, mai ales cînd se folosesc vaccinuri cu germeni vii ;

— *cunoașterea și respectarea* indicațiilor și contraindicațiilor vaccinărilor ;

Scanned with OKEN Scanner

— *respectarea tehnicilor* de administrare a fiecărui preparat biologic, asigurînd controlul riguros al activității cadrelor antrenate în efectuarea vaccinărilor ;

— *stabilirea unor măsuri tehnico-organizatorice* : planificarea în timp și pe teritoriu a vaccinărilor ; catagrafierea populației ; aprovizionarea cu materialele necesare, instruirea personalului sanitar asupra indicațiilor, contraindicațiilor, tehnicii de vaccinare, a reacțiilor și accidentelor postvaccinale și atitudinea față de acestea ; acțiunea de educație sanitară a populației ; stabilirea persoanelor care prezintă reacții postvaccinale și efectuarea controlului epidemiologic, serologic și biologic al eficienței vaccinărilor.

Verificarea eficienței imunogenice a vaccinurilor

Orice produs biologic folosit în profilaxia specifică a bolilor transmisibile este supus, înainte de a fi utilizat, unei atente verificări care urmărește stabilirea, în primul rînd, a valorii lui antigenice. În cazul vaccinărilor, puterea imunogenă se reflectă în capacitatea acestor preparate de a asigura reacția specifică de apărare a organismului față de agenții patogeni. Alături de numeroasele probe de laborator la care este supus orice produs biologic, o atenție deosebită se acordă aprecierii vaccinurilor în raport de răspunsul imunologic determinat la om. În această direcție se folosește, în condiții de teren, *testul epidemiologic*. Pentru stabilirea valorii acestui test, se selecționează grupe de persoane suficient de mari, sensibil asemănătoare, atît prin expunerea la infecție, cît și prin vîrstă, condiții fiziologice și alți factori individuali care influențează răspunsul imunologic. Eficacitatea imunizărilor în masă se apreciază, în general, prin *studiul morbidității*, comparînd rezultatele la grupa experimentală și la grupa martor, după prealabila prelucrare statistico-matematică a datelor obținute de la ambele grupe. Se calculează indicele de eficiență care reprezintă raportul dintre procentul de îmbolnăviri la nevaccinați și la vaccinați. Preparatul profilactic supus testării este cu atît mai eficient cu cît valoarea acestui raport este mai mare. Studierea curbei morbidității, după folosirea în masă a unor vaccinuri, oferă posibilitatea evaluării, în timp și spațiu, a tendinței bolilor transmisibile.

Cunoașterea eficienței imunizărilor artificial-active, se realizează, de asemenea, prin punerea în evidență a *modificărilor imunologice specifice* fiecărei imunizări : titrarea anticorpilor specifici în serul sanguin al persoanelor vaccinate și compararea rezultatelor obținute cu cele cunoscute anterior, precum și prin teste biologice care permit, în același

Scanned with OKEN Scanner

timp, cunoașterea dinamicii individuale și colective (de exemplu reacția Schick pentru stabilirea susceptibilității populației față de toxiinfecția difterică).

În prezent, în raport de eficiența și gradul lor de utilizare, vaccinurile pot fi împărțite în următoarele categorii (155) :

1. *vaccinuri de largă utilizare, a căror aplicare reprezintă măsura principală de prevenire, eficientă și decisivă* : vaccinul variolic, poliomielitic, rujeolic, rubeolic, amaril, pertussis, rabic, anatoxinele difterică și tetanică ;

2. *vaccinuri de utilizare incontestabilă, a căror aplicare deține un rol important, fără a fi decisiv, în prevenirea unor boli infecțioase* : vaccinul tifoidic, B.C.G. meningococic, gripal, urlian ;

3. *vaccinuri cu aplicabilitate circumscrisă în anumite zone de pe glob sau pentru grupe de populație cu risc* : vaccinul holeric, dizenteric, pestos, vaccinuri împotriva unor viroze respiratorii, altele decît gripa (adenoviroze, infecții paragripale, infecții cu virus respirator sincițial etc.), sau arboviroze (encefalite), vaccinul leptospirotic, antibrucella, vaccinurile cu efect protector în febra Q și în alte rickettsioze etc.

4. *vaccinuri în curs de experimentare și evaluare epidemiologică* : vaccinul împotriva hepatitei B, vaccinul streptococic, pneumococic, vaccinul anti-*Mycoplasma pneumoniae*, vaccinul antimalaric, antiluetic, împotriva infecției cu virus citomegalic etc.

Calendarul vaccinărilor. Numărul mare de vaccinări obligatorii și din cele impuse de unele situații epidemiologice și care trebuie să fie administrate în anumite perioade de timp, la diverse grupe de populație, îndeosebi cea a copilăriei, necesită stabilirea unui program („calendar") al acestor acțiuni de imunizare (1).

La întocmirea unui asemenea calendar trebuie să se țină cont de particularitățile imunologice ale diverselor grupe de vîrstă, de transferul imunitar matern, natura produselor biologice disponibile, reactogenitatea, tehnica de administrare și intervalul de timp ce trebuie să separe diversele operațiuni de imunizare.

Există numeroase structuri ale acestor „calendare" de vaccinare, variabile în timp și spațiu, ca urmare a modificării continue a arsenalului de produse profilactice și a incidenței bolilor transmisibile. În țara noastră vaccinările obligatorii sînt incluse într-un calendar elaborat de Ministerul Sănătății.

În baza cunoașterii structurii morbidității și a tendințelor acesteia pentru diverse boli transmisibile, în cadrul general planificat, al acțiunilor profilactice din țara noastră, sînt stabilite, ca obligatorii, următoarele vaccinări : antituberculoasă, antipoliomielitică, antivariolică antidifterică, antitetanică, antipertussis, antitifoidică și antirujeolică.

Scanned with OKEN Scanner

I. VACCINURI DE LARGĂ UTILIZARE, A CĂROR APLICARE REPREZINTĂ MĂSURA PRINCIPALĂ DE PREVENIRE EFICIENTĂ ŞI DECISIVĂ

Această categorie de vaccinuri cuprinde produse biologice cu un deosebit efect protector. Unele sînt de mult consacrate, ca vaccinul variolic, rabic, anatoxinele difterică, tetanică, vaccinul pertussis și amaril iar altele au fost realizate și și-au demonstrat din plin utilitatea abia în ultimele decenii : vaccinurile poliomielitice, rujeolic, rubeolic.

Vaccinul variolic

Nu ne vom opri asupra vaccinului variolic decît pentru a menționa încă o dată aportul decisiv al acestui produs biologic în eradicarea variolei (4) așa cum s-a relatat pe larg în capitolul III al acestui volum.

Vaccinurile rabice

Dintre numeroasele vaccinuri utilizate în imunizarea profilactică umană, înainte sau după expunerea la infecție, reținem următoarele tipuri de vaccin — dintre care o parte și-au demonstrat eficiența timp de zeci de ani — vaccinuri din țesut nervos, vaccinurile avianizate și vaccinurile de culturi (6, 45, 84).

Vaccinuri din țesut nervos. Aceste vaccinuri pot fi obținute plecînd fie de la țesut nervos de animale adulte (creier de oaie, de capră, de iepure) infectat cu virus fix, fie de la țesut nervos fetal prelevat de la animale nou-născute, inoculate cu virus fix pe cale intracerebrală.

În prima categorie sînt incluse vaccinurile tip *Semple* lipsite de virulență rabică reziduală și vaccinurile tip *Fermi*, vaccinuri atenuate care păstrează o virulență reziduală după atenuarea prin fenol (vaccinul Fermi) sau eter (vaccinul Hempt). Principala critică adusă acestor vaccinuri este legată de eventuala posibilitate a unor accidente neuroparalitice postvaccinale prin encefalomielită alergică.

În a doua categorie, în care se încadrează vaccinurile obținute din țesut nervos de tip fetal sînt incluse vaccinul tip Fuenzalida preparat pe șoricei, inactivat prin ultraviolete și fenol, vaccinul Gispen, obținut pe pui de iepure și vaccinul Svet Moldavskij, preparat pe castor.

Scanned with OKEN Scanner

Institutul Pasteur din Paris a realizat un vaccin antirabic pe șoricel nou-născut, inactivat prin betapropiolactonă și liofilizat după adaus de diluant stabilizator. Un astfel de vaccin care nu provoacă accidente neuroparalitice este produs și în țara noastră de către Institutul Cantacuzino din București (suspensie 2% în soluție tampon Enders de creier de șoarece nou-născut, infectat cu virus rabic fix Babeș, inactivat cu betapropiolactonă 1/5000). Vaccinul este prezervat cu mertiolat de sodiu 1/10 000. Acest vaccin se administrează persoanelor mușcate de animale turbate sau suspecte de turbare, ca și persoanelor mușcate de animale necunoscute, dispărute, precum și celor cu leziuni recente care au venit în atingere cu saliva animalelor turbate. Vaccinul se inoculează subcutanat, în regiunea abdominală, periombilical, zilnic, într-o singură doză de 2 ml pentru persoanele adulte și copii mai mari de 10 ani ; pentru copiii sub 10 ani doza zilnică de vaccin este de 1 ml. În toate cazurile se administrează 7 injecții subcutanate, urmate de două injecții intradermice în ziua a 10-a și a 14-a de la începerea tratamentului. Vaccinarea este completată de două injecții de rapel, intradermice, la 30 și 90 de zile de la începutul vaccinării.

Injecțiile intradermice se fac cu 0,20 ml vaccin administrat pe fața anterioară a antebrațului, în două puncte diferite, la persoanele adulte și copii mai mari de 10 ani și cu 0,1 ml la copiii sub 10 ani.

În cazul mușcăturilor sau zgîrieturilor superficiale la mînă, cap, gît sau organele genitale, mușcături și zgîrieturi multiple sau superficiale sau mușcături profunde la membrele inferioare sau trunchi produse de animale turbate, ca și în cazul leziunilor produse de animale sălbatice turbate sau suspecte de turbare, se recomandă tratament cu ser antirabic, urmat după 24 de ore de vaccinare, și 3 injecții de rapel : la a 24-a, a 34-a și a 90-a zi de la începerea tratamentului.

Vaccinul antirabic poate fi folosit, de asemenea, și pentru imunizarea preventivă (înaintea expunerii la infecție) a persoanelor care prin profesia lor sînt expuse riscului infecției rabice.

Se administrează 3 doze de 0,25 ml vaccin intradermic, la 3 săptămîni interval, cu un rapel anual.

La persoanele vaccinate preventiv se recomandă titrarea anticorpilor neutralizanți la o săptămînă după a 3-a inoculare și după rapelurile anuale, iar în cazurile de contaminare accidentală se prescriu trei injecții de rapel (o injecție la un interval de 3 săptămîni).

Reacțiile după vaccinarea antirabică pot fi locale (hiperemie, edem, prurit, noduli), generale (amețeli, cefalee, astenie, stări subfebrile)

Scanned with OKEN Scanner

și accidente nervoase (nevrite, pareze, paralizii, encefalomielite etc.), accidente care pot să apară la persoanele cu tare nervoase.

Tratamentul local al plăgilor produse de animale turbate, imediat după accident, reduce considerabil riscul infecției rabice. În acest sens se recomandă spălarea cu apă și săpun, cu soluții oxidante (apă oxigenată, hipermanganat de potasiu etc.), săruri de amoniu cuaternar etc., iar în cazurile grave, spălarea plăgii și infiltrarea țesuturilor din jur cu ser antirabic (conform instrucțiunilor de folosire a serului antirabic).

Vaccinuri avianizate. Acestea se obțin fie pe embrion de găină (vaccinul Flury-HEP), fie — cel mai adesea — pentru om pe embrion de rață (DEV) infectat cu virus rabic fix și inactivat prin betapropiolactonă, apoi liofilizat (2). Acest vaccin provoacă rar accidente neurologice însă valoarea sa imunogenă este relativ puțin ridicată ; determină uneori reacții alergice datorate proteinelor din oul de rață.

Vaccinurile de cultură pot fi preparate pe celule epiteliale, celule renale de hamster, de fetus bovin, celule diploide umane, pe care se cultivă tulpinile de virus rabic fix, adaptate la culturi celulare. Pentru inactivare se utilizează formolul, fenolul, betapropiolactona. Au o slabă reactogenitate, respectiv o mare inocuitate, dar prețul acestor vaccinuri este încă foarte ridicat.

Într-un viitor apropiat este posibil să se obțină noi vaccinuri din această categorie utilizînd numai o fracțiune a virionului rabic și anume fracțiunea imunizantă, ceea ce va spori gradul de puritate și, implicit, de inocuitate al acestora.

Anatoxinele difterică, tetanică și vaccinul pertussis

Imunizarea activă în difterie, folosind anatoxina difterică purificată și adsorbită (ADPA), bivaccinul diftero-tetanic (DT) purificat și adsorbit sau trivaccinul diftero-tetano-pertussis (DTP), purificat și adsorbit, a dus, în țara noastră și în alte țări din lume, la crearea unui fond de imunitate colectivă și, implicit, la dispariția manifestărilor epidemice, la scăderea spectaculoasă a morbidității, pînă la absența cazurilor de difterie-boală.

Vaccinarea antitetanică, cu anatoxină tetanică nativă sau, mai bine, cu anatoxină tetanică purificată și adsorbită pe hidroxid sau fosfat de aluminiu, constituie metoda de bază pentru profilaxia tetanosului. Experiența vaccinării antitetanice extensive, inclusă de mai mulți ani în politica sanitară a țării noastre, a arătat eficiența

remarcabilă a acesteia, materializată printr-o scădere a cazurilor de tetanos în general și a tetanosului *neonatorum* în special. În imunizarea copiilor se folosesc vaccinurile asociate: DT și DTP.

Profilaxia specifică în tusea convulsivă. Tusea convulsivă, una din cele mai debilitante și răspîndite boli infecțioase ale copilăriei, de mare gravitate, îndeosebi în primul an de viață, poate fi îngrădită, printr-o largă aplicare a vaccinării antipertussis. De-a lungul anilor s-au folosit vaccinuri corpusculare din germeni omorîți și vii, simple sau asociate, neadsorbite sau adsorbite, cît și preparate bazate pe produse de metabolism ale *B. pertussis* (69).

Începînd din anul 1960 în țara noastră s-a trecut la aplicarea vaccinului asociat: trivaccinul diftero-tetano-pertussis (DTP). Rezultatele vaccinării antipertussis sînt din cele mai promițătoare, morbiditatea are o evidentă tendință de scădere prin creșterea stratului imun la aproape întreaga populație infantilă. Toleranța vaccinului s-a dovedit a fi bună.

Insuccesul vaccinării antipertussis, cu alte cuvinte apariția tusei convulsive la copiii vaccinați, nu este o raritate. Se pare că așa-zisele tuse convulsive la vaccinați nu sînt, în realitate, cazuri de tuse convulsivă autentică datorate *Bordetellei pertussis* ci altor agenți: *Bordetella parapertussis, H. influenzae,* unele adenovirusuri. În anumite situații însă este vorba chiar de tuse convulsivă determinată de un serotip diferit de serotipurile *B. pertussis* care intră în compoziția vaccinului.

Complicațiile neurologice ale vaccinării antipertussis (convulsii și extrem de rare encefalopatii) au făcut obiectul a numeroase studii. Acestea s-ar datora unui factor sensibilizant la histamină.

Sînt în curs de experimentare epidemiologică vaccinuri antipertussis mai puțin reactogene în comparație cu vaccinurile „totale". Acestea se obțin fie prin dezintegrarea membranei celulare cu ajutorul ultrasunetelor, urmată de extracția cu eter, fie prin dezintegrarea aceleași membrane sub acțiunea congelării-decongelării, urmată de extracția prin alcool.

Vaccinul amaril

Obținerea, în anii 1930—1932, de către M. Theiler a unei tulpini de virus amaril atenuată, prin inocularea la șoarecele alb și treceri repetate pe creier, a fost punctul de plecare al preparării unuia din cele mai eficiente vaccinuri, folosit cu mult succes în profilaxia febrei galbene, arboviroză de mare gravitate.

În prezent cazurile de febră galbenă sînt raportate numai în unele zone din Africa și America de Sud. Vaccinarea antiamarilă este aplicată în aceste zone atît în acțiuni de profilaxie cît și de combatere,

Scanned with OKEN Scanner

alături de lupta antivectorială și de supravegherea epidemiologică a teritoriului. În conformitate cu indicațiile prevăzute în Regulamentul Sanitar Internațional există obligativitatea vaccinării antiamarile a imigranților în zone endemice și a tuturor persoanelor din zone indemne care circulă sau se stabilesc în arii endemice. Certificatul internațional de vaccinare antiamarilă este valabil timp de 10 ani de zile, începînd din a 10-a zi de la vaccinare sau revaccinare. În cazul revaccinării înăuntrul intervalului de 10 ani, valabilitatea certificatului decurge din aceeași zi. Vaccinul amaril—care este un vaccin cu virus viu atenuat — poate fi asociat cu alte vaccinuri inactivate sau vii.

În prezent se folosesc două tipuri de vaccinuri : vaccinul Dakar, cu tulpina neurotropă franceză și vaccinul 17-D, mai puțin reactogen, comercializat în S.U.A.

Vaccinarea antipoliomielitică

Poliomielita se numără printre maladiile transmisibile care deși deosebit de temută într-un trecut nu prea îndepărtat este pe cale de a fi învinsă în mai toate țările lumii prin aplicarea programelor naționale de vaccinare antipoliomielitică (158, 162).

După ani de speranțe și deziluzii care au însumat aproape o jumătate de secol, încercările de preparare a unui vaccin antipoliomielitic corespunzător au fost încununate de succes abia acum 25 de ani cînd s-au făcut cunoscute rezultatele cercetătorului Johanes D. Salk de la Universitatea Pittsburg (S.U.A.), după ce, cu șase ani înainte, în 1949, J.F. Enders, laureat al premiului Nobel, F.C. Robin și T.H. Weller—de la Spitalul de copii din Boston—reușiseră să cultive virusul poliomelitic pe culturi de celule neneurale—și anume pe celule de rinichi de maimuță. Salk s-a bazat în prepararea vaccinului inactivat pe principiul preconizat de Ramon în obținerea anatoxinelor. Vaccinul cu virus poliomelitic inactivat prin formol și căldură, tip Salk, reprezintă o suspensie apoasă a trei tulpini corespunzătoare, celor trei tipuri de virus poliomielitic; el provoacă la om elaborarea de anticorpi neutralizanți pentru fiecare din cele 3 tipuri antigenice de *poliovirus hominis*. Ulterior, asemenea tipuri de vaccinuri au fost realizate și comercializate în numeroase țări.

Valoarea vaccinului Salk nu poate fi contestată pentru o anumită etapă din practica imunizărilor antipoliomielitice. Omologat în anul 1955, vaccinul poliomielitic inactivat administrat subcutan, a fost larg utilizat în numeroase țări de pe glob, printre care și România (1957—1960). Administrarea sistematică a acestui vaccin a dus la scăderea considerabilă a cazurilor de poliomielită paralitică.

Scanned with OKEN Scanner

Primovaccinarea cu vaccin polio inactivat imunizează mai mult de 90% din persoanele vaccinate; acesta poate fi asociat cu vaccinul DTP.

Numeroase studii epidemiologice au arătat că imunizarea cu vaccin polio inactivat conferă o oarecare imunitate colectivă dar indivizii vaccinați cu acest tip de vaccin pot deveni purtători intestinali de poliovirusuri sălbatice sau de tulpini vaccinante vii atenuate.

Nu au fost înregistrate reacții adverse. Doar în anul 1955, numeroase cazuri de poliomielită au fost imputate în S.U.A. vaccinului Salk care conținea virusuri poliomielitice vii ce scăpaseră inactivării.

Limitarea imunizărilor cu virusuri inactivate se datorește unor dezavantaje enumerate în tabelul XV A (73).

TABELUL XV A

Avantajele și problemele vaccinului poliomielitic inactivat
(după J. L. Melnick : Bull. W.H.O. 1978 56, 5.677)

Avantaje	Probleme
Conferă imunitate umorală satisfăcătoare dacă se administrează un număr suficient de doze.	Rezultate decepționante în ceea ce privește procentul vaccinaților prezentînd anticorpi după 3 doze.
Poate fi asociat cu alte vaccinuri (DTP).	Sînt necesare rapeluri repetate pentru a menține nivel decelabil de anticorpi.
Absența virusului viu exclude mutațiile potențiale și reversia virulenței.	Nu induce imunitate locală (intestinală) la vaccinați.
Absența virusului viu în vaccin permite folosirea acestuia la indivizi cu deficit imunitar sau sub tratament imunodepresor (și la contacții familiali).	Este mai costisitor decît vaccinul viu.
Pare să fi redus substanțial propagarea poliomielitei în țările mici după o folosire corespunzătoare (acoperire intensă și frecventă).	Producția poate fi afectată ca o consecință a raritații crescînde a maimuțelor.
Se dovedește util în unele regiuni tropicale unde vaccinul viu nu „prinde" (la sugari).	Utilizarea poliovirusurilor virulente, ca sămînță vaccinală, ar putea fi periculoasă în cazul eșecului inactivării virusului.

Infectarea intestinului cu un tip de virus polio are drept urmare instalarea unei rezistențe față de reinfecțiile intestinale cu același tip, independent de absența sau prezența anticorpilor circulanți. Consecința acestui fapt este blocarea porții de intrare, făcînd imposi-

Scanned with OKEN Scanner

bilă multiplicarea virusului sălbatic în intestin. Această modalitate stă, de altfel, la baza vaccinării antipoliomielitice cu virus viu atenuat (VPO). Realizarea unui asemenea vaccin se datorește prof. Albert Sabin (S.U.A.), prima serie de vaccin viu atenuat fiind administrată experimental *per os*, în 1956.

Astăzi vaccinarea antipoliomielitică cu vaccin cu virus viu atenuat administrat oral se practică în majoritatea țărilor, fie ca vaccin monovalent, fie ca vaccin bi- sau trivalent, conferind atît imunitate tractului intestinal cît și anticorpi circulanți. Acest vaccin, care a fost introdus în țara noastră din anul 1961, poate fi administrat nu numai în cadrul programelor sistematice profilactice de masă, ci și în controlul epidemiilor de poliomielită, în scopul stingerii acestora.

Vaccinul poliomielitic viu atenuat folosit în România este o suspensie apoasă de virus poliomielitic viu, tulpini atenuate tipurile 1, 2, 3, cultivate pe culturi primare de rinichi de maimuță. Indicațiile vaccinării și schemele de imunizare sînt cele prevăzute în instrucțiunile tehnice în vigoare ale Ministerului Sănătății.

O primă vaccinare completă cu VPO trivalent, conferă imunitate față de cele trei tipuri de virus polio sălbatice, la mai mult de 90% dintre persoanele vaccinate. Majoritatea acestora sînt protejate chiar de la prima doză. Acest vaccin poate fi asociat cu vaccinul DTP.

În raport cu vaccinul poliomielitic inactivat, vaccinul poliomielitic viu atenuat prezintă numeroase avantaje : este ușor de administrat, conferă rezistență tractusului intestinal la reinfecția cu poliovirusuri sălbatice, produce o imunitate de lungă durată (tabelul XV B).

Au fost și sînt încă discutate unele „inconveniente" ale vaccinului viu peroral, printre care riscul poliomielitei determinat de virusul-vaccin, dar mai ales lipsa implantării vaccinului în intestin datorită, cel mai adesea, unui fenomen de interferență, fie între tipurile tulpinilor vaccinante, fie între tulpinile vaccinante și cele sălbatice circulante în natură, fie, în sfîrșit, între tulpinile vaccinante și alte enterovirusuri. Pentru acest motiv, vaccinarea antipoliomielitică se efectuează în țările temperate în lunile reci ale anului cînd circulația enterovirusurilor este mai redusă. În același mod se explică și eficiența imunologică mai slabă a vaccinurilor perorale în țările tropicale și subtropicale unde proporția de copii excretori de enterovirusuri înregistrează deseori valori ridicate. Implantarea virusului vaccinant în intestin poate fi împiedicată și prin neutralizarea sa de anticorpi din laptele matern, în cazul administrării vaccinului în perioada alăptării. S-a confirmat, de asemenea, prezența unui inhibitor, în saliva sugarilor din țările calde, care diminuează sau contracarează implan-

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL XV B

Avantajele și problemele vaccinului poliomielitic viu atenuat
(după J. L. Melnick : Bull. W.H.O., 1978, 56, 5, 677)

Avantaje	Probleme
— Conferă imunitate umorală și intestinală ca și infecția naturală.	Fiind vorba de virusuri vii, sînt supuse mutațiilor și, în unele cazuri rare, se realizează revenirea la neurovirulență într-o măsură suficientă pentru a cauza o poliomielită paralitică la vaccinați sau la contacții lor.
Imunitatea conferită poate persista toată viața.	Virusul din vaccin se propagă la contacții familiali.
Induce foarte rapid anticorpi la o proporție mare de vaccinați.	Virusul din vaccin se propagă, de asemenea, în sînul unei colectivități.
Administrare mai ușoară (pe cale orală).	În unele țări calde inducția de anticorpi la un procentaj suficient de ridicat de vaccinați a fost dificil de realizat, cu toate administrările repetate.
În caz de epidemie, induce anticorpi umorali și blochează, de asemenea, propagarea virusului epidemic datorită infecției tractusului digestiv.	Contraindicat la persoane cu insuficiență imunitară, la contacții lor și la persoanele supuse tratamentului imunodepresor.
Producere și administrare ușoară. Nu necesită doze de rapel repetate. Poate fi preparat pe celule umane — nu depinde de aprovizionarea cu maimuțe.	Utilizarea țesuturilor simiene comportă riscuri: frecvența unor contaminanți: ex. virusul Marburg.

tarea și/sau multiplicarea virusului vaccin în intestin. Acest inhibitor poate fi neutralizat de către anticorpii prezenți în serul de cal anti-gamaglobulină umană. Administrarea, pe cale orală, a acestui ser, concomitent cu virusul-vaccin, a avut drept efect creșterea titrurilor de seroconversie și excreția virusului vaccin.

În țările cu climă caldă trebuiesc administrate doze repetate de VPO ; în cazul cînd sugarii din aceste zone nu se imunizează în mod satisfăcător cu VPO se va apela la vaccinul polio inactivat sau vacccin inactivat, în asociere cu VPO.

Dintre reacțiile adverse după vaccinarea cu VPO, paraliziile spinale acute de neuron motor periferic, cu evoluție sechelară, au importanța cea mai mare. Frecvența acestor paralizii este însă foarte redusă.

Scanned with OKEN Scanner

în medie un caz la sute de mii și chiar milioane de vaccinări cu VPO. Acest risc este legat de existența unui anumit grad de instabilitate genetică a populației de particule de virus atenuat, în cursul multiplicării sale în intestinul uman ; este cazul îndeosebi a particulelor de tip 3. O atenție deosebită va trebui acordată persoanelor cu deficite imunologice. În aceste cazuri, pentru ei și pentru contacții lor, dacă și aceștia au deficite imunologice, se recomandă administrarea—cu prudență—a vaccinului polio inactivat. Alți factori favorizanți care pot contribui la creșterea neurovirulenței populației virale sînt : stări febrile, precum și pasaje interumane repetate, prin mecanismul de transmitere fecal-oral, la persoane receptive. De aceea se recomandă ca vaccinarea cu VPO să fie efectuată în campanii intensive, pentru a împiedica posibilitatea contaminării cu virus-vaccin „de pasaj".

Făcînd bilanțul a 5 ani de cercetări, un grup special O.M.S. pentru studiul relației posibile dintre paralizia de neuron motor periferic și utilizarea VPO a confirmat încă o dată că VPO, preparat cu tulpinile Sabin, figurează printre vaccinurile cele mai sigure.

Întreruperea vaccinării antipoliomielitice de masă poate avea efecte din cele mai negative, datorită riscului înregistrării unei morbidități crescute prin poliomelită în cazul prezenței și circulației virusurilor poliomielitice sălbatice autohtone sau de import. Hiatusurile de imunitate, prin necuprinderea în vaccinare a tuturor receptivilor au fost, în ultimii ani, la baza constituirii unor focare epidemice înregistrate și în unele țări europene (Spania și Olanda). Focarul de poliomielită olandez din anul 1978 s-a configurat pe seama unei minorități de populație, nevaccinată, pe fondul general al unei populații corect imunizate. Situației menționate i se găsește explicația în refuzul unei comunități religioase de a accepta vaccinarea antipoliomielitică, comunitate a căror membri conviețuiesc într-un strîns contact, facilitînd propagarea virusului poliomielitic. Din 110 cazuri de poliomielită numai 12% au fost persoane sub vîrsta de 5 ani.

Programele naționale de vaccinare antipoliomielitică, bine conduse, au avut drept rezultat scăderea spectaculoasă a numărului de cazuri de poliomielită, respectiv înregistrarea unei slabe incidențe a bolii nu numai în țările industrializate dar și în unele țări în curs de dezvoltare, dintre care multe situate în zone tropicale. Cu toate aceste succese poliomielita continuă să pună serioase probleme în multe din țările celei de a treia lumi, după cum rezultă și din analiza datelor prezentate în tabelul XVI.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL XVI

Cazurile de poliomielită raportate la O.M.S. Recapitulare mondială

(Relevé épidem. O.M.S., 1979, 47, 367)

Regiunea O.M.S.	Populația în milioane locuitori	Nr. de țări	Nr. anual mediu de cazuri			Nr. de cazuri		
			1951/55	1966/70	1971/75	1976	1977	1978
Africa								
grupa I	—	—	—	—	—	—	—	—
grupa II	—	—	—	—	—	—	—	—
grupa III	28.993	31	2 647	3 629	4 212	3 861	2 938	4 966
Americi								
grupa I	239.82	2	41 788	54	18	14	22	15
grupa II	6 002	23	2 440	404	180	3	4	4
grupa III	15 033	12	2 365	2 727	1 640	1 237	1 962	1 208
Mediterana orientală								
grupa I	—	—	—	—	—	—	—	—
grupa II	64	1	7	3	1	0	0	0
grupa III	6 653	8	1 362	2 319	2 609	4 965	1 733	2 381
Europa								
grupa I	45 555	25	27 298	789	373	165	288	294
grupa II	—	—	—	—	—	—	—	—
grupa III	57.20	2	65	1 488	612	578	368	359
Asia de Sud-Est								
grupa I	—	—	—	—	—	—	—	—
grupa II	—	—	—	—	—	—	—	—
grupa III	191.47	3	468	666	978	1 185	1 159	882
Pacificul de Vest								
grupa I	129.76	3	5 014	23	7	3	3	1
grupa II	8.47	11	153	37	9	9	2	3
grupa III	103.37	3	399	738	1 366	1 265	2 383	1 375

grupa I : Țări puternic industrializate unde există programe eficiente de imunizare și unde poliomielita este controlată de mult timp.

grupa II : Țări în curs de dezvoltare care au instituit programe de imunizare reușind să îndiguiască poliomielita.

grupa III : Țări în curs de dezvoltare, cu sau fără programe de vaccinare antipoliomielitică, care nu au putut îndigui poliomielita.

În România, utilizarea pe scară largă în imunizarea copiilor a VPO a dus la scăderea incidenței cazurilor de poliomielită paralitică, obținîndu-se rezultate cu totul remarcabile în controlul acestei enteroneuroviroze invalidante.

Concluziile care se degajă după 25 de ani de experiență în controlul poliomielitei prin vaccinare sînt din cele mai optimiste. Totuși, polio-

Scanned with OKEN Scanner

mielita este departe de a fi considerată o boală eradicată chiar în țările în care „cuvertura" vaccinală este satisfăcătoare. Există încă unele categorii sau grupe de populație printre care circulă virusurile poliomielitice sălbatice. În afară de existența lor endemică în unele țări este posibil importul acestor virusuri în zonele considerate indemne. Prin urmare, chiar în țările în care vaccinarea a dus la reducerea impresionantă a cazurilor de poliomielită paralitică, pînă la înregistrarea absenței acestora, este necesar a se întreține fondul de imunitate antipoliomielitică, prin vaccinări și revaccinări sistematice, opunînd astfel virusurilor poliomielitice sălbatice o rezistență colectivă corespunzătoare.

Supravegherea epidemiologică a evoluției poliomielitei pe plan mondial este una din preocupările de prim ordin ale O.M.S., într-o boală în care manifestarea clinică reprezintă doar o fracțiune din marea masă a infecțiilor poliomielitice neparalitice sau inaparente care scapă depistării de rutină.

În sfîrșit, una din problemele ce se discută din ce în ce mai mult, este aceea a riscului poliomielitei la adulții care în copilărie nu au fost vaccinați antipoliomielitic sau nu au trecut prin infecția naturală fiind lipsiți astfel de protecție, obiectivată serologic prin absența anticorpilor neutralizanți față de unul sau chiar pentru toate cele trei tipuri de virus poliomielitic (95). Într-un studiu efectuat în nordestul Angliei doar la 50% din adulții examinați au fost decelați anticorpi pentru toate cele trei tipuri de virus poliomielitic. Această situație poate avea serioase repercusiuni, în eventualitatea unei izbucniri epidemice de poliomielită. Într-o astfel de situație se impune vaccinarea antipoliomielitică și a adulților. O atitudine asemănătoare se recomandă și pentru adulții negativi serologic atunci cînd aceștia călătoresc sau se stabilesc în țări în care poliomielita este încă endemică.

Vaccinarea antirujeolică

Rujeola, boală transmisibilă, cu răspîndire universală, cunoscută de multe secole ca una din entitățile nosologice intens epidemice și principală cauză de mortalitate infantilă în țările slab dezvoltate, se menține în actualitate atît prin incidența sa crescută, cît, mai ales, datorită proporției relativ ridicate de cazuri severe și complicațiilor redutabile (16, 54).

Această viroză eruptivă a copilăriei, considerată nu numai de părinți dar și de mulți medici drept inevitabilă și inofensivă se poate agrava în cursul evoluției sale, prin complicații ale aparatului respirator : pneumonii și bronhopneumonii severe, complicații digestive, oculare, otice etc. Riscul encefalitei post rujeolice nu trebuie deloc

Scanned with OKEN Scanner

neglijat, aceasta evoluînd letal în 20—27% din cazuri și înregistrînd o incidență de 1 : 1000, raportată la cazurile de rujeolă declarate. La supraviețuitori se întîlnesc diverse sechele, ca deficit intelectual, tulburări de comportament, paralizii, epilepsie. Infecția rujeolică contractată de femei în primul trimestru de sarcină poate determina malformații congenitale (121) ; dacă boala survine în ultima parte a sarcinii se semnalează avorturi spontane, nașteri premature sau copilul se naște cu o rujeolă congenitală. Virusul rujeolei a fost implicat ca agent al panencefalitei sclerozante subacute (PESS.)

Iată de ce se justifică interesul pentru realizarea în masa populației a unor programe de imunizare antirujeolice pe plan mondial, avîndu-se în vedere și faptul că acum dispunem de vaccinuri deosebit de eficiente, cu o redusă reactogenitate (66, 136, 141, 152).

Astăzi se preferă vaccinurile vii atenuate, în a căror componență intră una din tulpinile supraatenuate (Schwartz, Leningrad 16, Edmonston B). Vaccinul utilizat în țara noastră în prima campanie națională de vaccinare antirujeolică din anul 1979 este un vaccin viu hiperatenuat, preparat cu tulpina Schwartz, în cultură de țesut sensibil, comercializat de către Institutul Mérieux sub denumirea de Rouvax și prezentat sub formă liofilizată.

Vaccinarea antirujeolică se practică de la vîrsta de 9 luni la copiii care nu au avut rujeolă, fiind indicată îndeosebi pentru protecția copiilor de 1—3 ani vîrstă. Nu se recomandă vaccinarea înaintea vîrstei de 9 luni deoarece prezența anticorpilor materni reduce cu mult sau impiedică instalarea imunității artificial-active.

Vaccinarea se recomandă a fi efectuată în mod deosebit copiilor „problemă", ce pot fi expuși complicațiilor în cazul contractării rujeolei. Se vor vaccina : copiii cu insuficiență respiratorie, astm, cardiopatii, encefalopatii, hipotrofii, mucoviscidoză, tuberculoză (cu excepția formelor evolutive grave).

Vaccinul rujeolic viu supraatenuat se livrează sub formă de monovaccin sau vaccin asociat: rujeolic-rubeolic; rubeolic-rujeolic-urlian.

Vaccinarea antirujeolică comportă o singură doză injectabilă, administrată subcutan, într-un volum de 0,5 ml diluant. Fiecare doză vaccinantă conține cel puțin 1 000 DICT 50 (doze infectante 50%).

Vaccinul este în general bine suportat. Efectele secundare, ce apar între a 5-a și a 14-a zi de la vaccinare, constau din : febră, cu maximum de frecvență în a 7-a și a 8-a zi, și o durată de 1—3 zile, coriză, rinofaringită, tuse, hiperemie conjunctivală, tulburări digestive (anorexie, vărsături, diaree), erupții cu caracter morbiliform de scurtă durată. Se consideră că erupția, la care se asociază febra, fe-

Scanned with OKEN Scanner

nomenele catarale respiratorii și hiperemia conjunctivală, constituie așa-zisa rujeoletă vaccinală sau rujeola mitigată vaccinală.

Dintre reacțiile adverse, interpretate ca o complicație a aplicării vaccinului rujeolic viu atenuat, se citează, foarte rar, complicațiile neurologice — mergînd de la convulsii izolate, la encefalite cu simptomatologie complexă.

Majoritatea reacțiilor postvaccinale pot fi înlăturate prin respectarea întocmai a indicațiilor și contraindicațiilor. Printre contraindicațiile medicale trebuie avute în vedere : convalescența de boli transmisibile, boli febrile acute, afecțiuni maligne, limfomatoza, tuberculoza evolutivă, tratamentele imunodepresoare, malnutriția proteică gravă, alergia la proteinele de ou, administrarea altor vaccinuri, cu mai puțin de o lună înainte, profilactizarea cu imunoglobuline, cu 6 săptămîni anterioare vaccinării. Se recomandă ca vaccinul rujeolic viu să nu fie administrat femeilor gravide, avînd în vedere un eventual risc pentru făt.

Starea de imunitate se instalează în proporție de peste 95% la cei vaccinați, în a 3-a săptămînă după vaccinare, și persistă ani de zile, chiar toată viața.

Dacă vaccinarea antirujeolică se aplică la copiii de vîrstă 9—12 luni, imunitatea cîștigată este de scurtă durată și nu depășește 70% din totalul celor vaccinați. Se impune, prin urmare, revaccinarea acestei categorii de copii după 6—12 luni de la primovaccinare, cu o singură doză de 0,5 ml vaccin.

Dacă vaccinarea se efectuează în primele 4 zile de la contactul cu un caz de rujeolă, se previne îmbolnăvirea. După acest interval, protecția conferită scade la 78% în a 5-a zi, 48% în a 6-a zi, pentru ca, apoi, vaccinarea să devină treptat ineficientă.

Vaccinul rujeolic viu atenuat se conservă la +4°C, la adăpost de lumină. În momentul utilizării se procedează la diluarea acestuia cu diluantul ce însoțește flacoanele de vaccin. După diluare, vaccinul trebuie folosit în mai puțin de o oră (păstrat, în tot acest timp, la +4°C și la întuneric).

Eficiența vaccinării antirujeolice intensive, utilizînd vaccinuri vii cu tulpini supraatenuate, a fost demonstrată, printre altele, în S.U.A., prin declinul continuu al morbidității (fig. 8). Indicele de eficiență printre cei vaccinați, verificat în cadrul unor izbucniri epidemice, a fost de peste 90%.

Studii recente au arătat că prin vaccinarea antirujeolică se reduce semnificativ și riscul apariției panencefalitei sclerozante subacute.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru ca rujeola să poată dispărea — datorită întreruperii transmisiei virusului — este necesar de a realiza un nivel ridicat de imunitate colectivă, prin aplicarea largă și susținută a imunizărilor artificial--active, integrînd vaccinarea antirujeolică în programul regulat de vaccinare al copiilor.

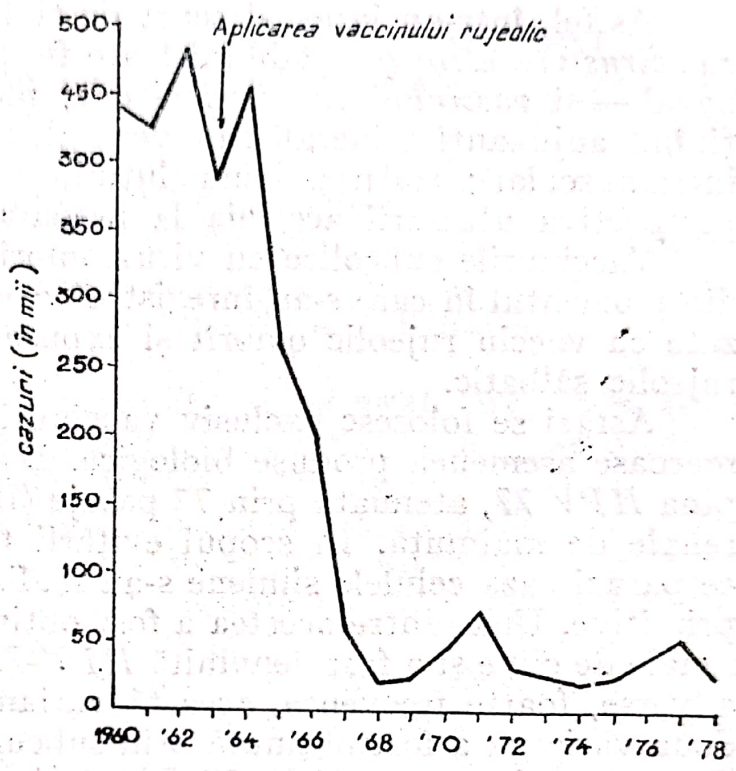

Fig. 8
Rujeola : cazuri raportate în S.U.A., 1960—1978 (după M.M.W.R. 1979, 28, 23, 267).

Vaccinarea în rubeolă

Este un fapt bine demonstrat astăzi că infecția rubeolică, la femeile aflate în primele 3 luni de sarcină, constituie un risc deosebit, prin determinarea unor variate și grave malformații congenitale, morți fetale, avorturi spontane și nașteri premature. În primul trimestru de sarcină — după Sever — o rubeolă maternă antrenează moartea fetusului în 74% din cazuri și determină 28% din anomaliile la copiii născuți vii. Toate acestea explică eforturile din ultimii 15 ani în direcția obținerii unor vaccinuri care prin administrarea lor în masa populației să reducă circulația virusului rubeolic sălbatic și, de aici, riscul teratogen pentru femeia gravidă (56, 91, 120, 140, 151, 153).

Realizarea de vaccinuri împotriva rubeolei a fost posibilă după ce, în anii 1961—1962, s-a reușit cultivarea virusului rubeolic pe culturi de rinichi de maimuță.

Epidemia de rubeolă, de mare amploare, depășind 180 milioane de cazuri, care a evoluat în anul 1964 în S.U.A., cu afectarea a peste 50 000 de gravide, cauzînd mai mult de 20 000 de cazuri de malformații congenitale și pierderi economice, evaluate în jur de 850 milioane dolari, a impulsionat și mai mult ritmul cercetărilor în vederea punerii la punct a unor biopreparate care să confere protecție sigură, valoarea imunoglobulinelor fiind îndoielnică.

Scanned with OKEN Scanner

Astfel, într-un interval scurt de timp, au fost obținute *vaccinuri cu virus viu atenuat* — administrate fie pe cale subcutană, fie intranazal — și *vaccinuri cu virus omorît*, purificate și concentrate, conținînd adjuvanți minerali sau vegetali și administrate subcutan sau intramuscular; izolarea hemaglutininei virusului rubeolic a deschis perspectiva utilizării acesteia la prepararea de vaccinuri.

Vaccinurile rubeolice cu virus omorît au fost părăsite, îndeosebi din momentul în care s-au înregistrat reacții severe la subiecte imunizate cu vaccin rujeolic omorît și expuse ulterior la infecția cu virus rujeolic sălbatic.

Astăzi se folosesc exclusiv vaccinuri vii atenuate. Se cunosc numeroase asemenea produse biologice. Două dintre ele derivă din tulpina *HPV 77*, atenuată prin 77 pasaje (High Passage Virus), pe celule renale de maimuță. În scopul evitării transmiterii de agenți străini ce parazitează celulele simiene s-au realizat două variante ale tulpinii primitive. Una dintre acestea a fost obținută prin subculturi pe celule renale de cîine și a fost denumită *HPV-77 DK 12*. Din cauza reacțiilor adverse, foarte frecvente, această variantă a fost părăsită. Cea de a doua variantă a fost obținută prin subculturi pe celule renale de rață. Ea a fost denumită HPV-77 DE 5 și comercializată în S.U.A. sub numele de *Meruvax*.

Vaccinul Cendehill a fost obținut prin 51 de pasaje pe celule renale de iepure. El este comercializat în Franța sub numele de *Ervevax* iar în S.U.A. sub denumirea de *Cendevax*.

Un alt vaccin, *vaccinul Plotkin* se prepară plecînd de la o tulpină de virus rubeolic cultivată, în 25—30 de pasaje, pe celule diploide umane. Produsul este comercializat sub denumirea de *Rudivax* în Franța, și *Almervax*, în Anglia.

Toate aceste vaccinuri se administrează pe cale subcutană într-o singură doză. Vaccinul Plotkin se poate folosi și pe cale nazală, prin instilații, dar această modalitate este puțin utilizată, fiind necesare experimentări suplimentare (80).

Se pot administra simultan și alte vaccinuri vii, în următoarele asociații : rujeolic-urlian-rubeolic ; rujeolic-rubeolic ; rubeolic-urlian. De asemenea, se recomandă a se asocia și anatoxinele difterică și tetanică sau numai anatoxina tetanică, într-un amestec extemporaneu.

Ca urmare a vaccinării, virusul este găsit în faringele persoanelor vaccinate după 7—28 de zile de la inoculare, persistînd 1—3 zile (în infecția naturală virusul se poate izola din nazofaringe cu 7 zile înaintea erupției și încă alte două săptămîni).

Scanned with OKEN Scanner

O singură doză de vaccin induce elaborarea de anticorpi inhibitori ai hemaglutinării (IH) la 95—98% din persoanele susceptibile. Deși media geometrică a titrului anticorpilor în reacția de inhibare a hemaglutinării este inferioară aceleia înregistrată după infecția rubeolică, vaccinul induce o imunitate care protejează față de expunerea la infecția cu virus sălbatic, clinic manifestă. Se știe că în rubeolă anticorpii IH apar din primele zile ale erupției, titrul maxim depășind, în general, 1/1 000 ; descrește după o lună și persistă apoi la valori între 1/40 și 1/250.

După două săptămîni de la vaccinare, interval care corespunde timpului de multiplicare al virusului vaccin în organism, se observă absența cazurilor noi de boală printre vaccinați.

Nivelul anticorpilor descrește ușor de-a lungul anilor, considerîndu-se că protecția conferită prin vaccinare în rubeolă ar dura mult timp, chiar toată viața, atît față de infecția subclinică, viremică, cît și în cazul infecției exprimată clinic.

Este posibilă reinfecția, fără manifestări clinice, în cazul persoanelor vaccinate ce prezintă un nivel redus de anticorpi. Această reinfecție, evaluată prin creșterea titrului preexistent de anticorpi inhibitori ai hemaglutinării (efect de rapel) și apariția anticorpilor fixatori de complement, nu este însoțită de o viremie detectabilă sau de o semnificativă excreție faringiană a virusului rubeolic, ceea ce înlătură riscul eventualei contagiozități pentru contacți. Sînt necesare studii suplimentare cu privire la evaluarea semnificației, clinice și epidemiologice, a reinfecției. Aparenta absență a viremiei sugerează că femeile imune, reinfectate în timpul sarcinii, foarte puțin probabil și-ar putea infecta fătul. Reinfecția este privită mai curînd ca o replicare a virusului ; totuși efectul de rapel se observă mai frecvent la vaccinații ce prezintă titruri joase de anticorpi. Astfel definită, reinfecția este mai frecventă după expunere la vaccinați, în raport cu cei imunizați natural. Vaccinurile preparate cu tulpina Plotkin se comportă ca și în cazul imunizaților natural și, în final, riscul fetal al unei „reinfecții" este considerat drept neglijabil.

Se discută despre un risc potențial privind rubeola congenitală în cazul femeilor neimune anterior vaccinării și vaccinate la începutul sarcinii. Deși nu s-au semnalat asemenea cazuri, evidențiate clinic sau biologic (prezența virusului, prezența anticorpilor antirubeolici IgM), care să fie atribuite vaccinului rubeolic, nu se recomandă vaccinarea antirubeolică a femeilor gravide la începutul sarcinii sau în săptămînile următoare. Dacă totuși această vaccinare s-a practicat, riscul este atît de redus încît indicația de întrerupere a sarcinii este

Scanned with OKEN Scanner

discutabilă. S-a sugerat ca moment propice pentru vaccinarea antirubeolică a femeilor receptive, perioada imediat după naștere. S-a constatat, însă, într-o anchetă de amploare în S.U.A., că 5,6% din femei au avut următoarea sarcină la 30—60 de zile după naștere, ceea ce reprezintă un risc pentru făt în cazul vaccinării în aceste condiții (104).

Dintre reacțiile postvaccinale, la copil sau la adult, se citează : rubeola vaccinală ; artrite și artralgii ce survin în medie la 3 săptămîni de la inoculare, de regulă la adulți, și de durată scurtă, fiind prinse articulația genunchiului, a pumnului, mai rar alte articulații. Se pot înregistra și alte manifestări dureroase, îndeosebi la copii : „sindromul brațului", „sindromul gambei" (dureri în regiunea poplitee), parestezii, foarte rar mielite difuze sau trombocitopenii.

Contraindicațiile vaccinării : sarcina, stările febrile și alergice, deficite imunitare, leucemie, limfom, terapia cu corticoizi, substanțe alchilante, antimetaboliți, radiații. Nu se recomandă administrarea vaccinului la copii sub vîrsta de 1 an deoarece prezența anticorpilor materni poate interfera cu seroconversia.

În S.U.A., vaccinul rubeolic a fost administrat pe scară largă începînd cu anul 1969. Într-un interval de 10 ani s-au distribuit peste 83 milioane de doze de vaccin rubeolic. Aceasta a făcut să scadă în mod substanțial cazurile de rubeolă (raportate). Vaccinarea a fost efectuată la populația infantilă de la 1—12 ani. S-a accentuat numai secundar pe vaccinarea persoanelor mai în vîrstă, îndeosebi la vîrsta procreației. Acest tip de vaccinare parțială, alături de tendința de scădere a rubeolei la grupele de vîrstă mici, ca urmare a vaccinării, a dus la persistența a 10—25% susceptibili față de infecția rubeolică printre populația adolescentă și adultă, ceea ce a făcut să se înregistreze focare epidemice de rubeolă pe seama adolescenților și tinerilor adulți nevaccinați din școli secundare și printre militari sau personalul de spital. O descreștere pe mai departe a rubeolei congenitale nu poate fi realizată numai prin imunizarea antirubeolică a vîrstelor mici ci trebuie incluse în acțiunile de vaccinare, în mod concomitent, toate femeile la vîrsta fertilității.

*

Privind în ansamblu vaccinurile care au fost trecute în revistă, reținem aportul lor deosebit în controlul unora din bolile cu mare răsunet în populația generală, cu precădere pentru grupele mici de vîrstă.

Scanned with OKEN Scanner

Astăzi, în afară de considerente de ordin medical propriu-zis se evaluează rentabilitatea programelor de imunizări și prin efectele lor economice. Dintre mijloacele profilactice, vaccinările constituie soluția cea mai ieftină (127). Se apreciază că aplicarea vaccinării antipoliomielitice în S.U.A. a dus la realizarea unei economii de 6 miliarde de dolari, iar prin vaccinarea împotriva rujeolei s-au obținut într-un interval de 10 ani beneficii de aproximativ 1,3 milioane de dolari, prin evitarea a peste 20 milioane de îmbolnăviri, a deceselor consecutive, a complicațiilor sechelare și cîștigarea unui număr de 78 milioane de zile de școlarizare.

Scanned with OKEN Scanner

II. VACCINURI DE UTILIZARE INCONTESTABILĂ, A CĂROR APLICARE DEȚINE UN ROL IMPORTANT, FĂRĂ A FI DECISIV, ÎN PREVENIREA UNOR BOLI INFECȚIOASE

În această categorie se includ vaccinurile: tifoidic, B.C.G, meningococic, gripal, urlian.

Vaccinarea antitifoidică

Într-un trecut nu prea îndepărtat, vaccinarea antitifoidică a reprezentat și în țara noastră unul din elementele de bază în ansamblul acțiunilor de profilaxie și control ale febrei tifoide. Actuala morbiditate, foarte redusă, prin febră tifoidă nu mai impune drept obligatorie și oportună vaccinarea antitifoidică a populației generale, cu excepția unor conjuncturi epidemiologice particulare și a unor categorii cu risc: populația din localități endemice, contacții purtătorilor de *S. typhi*, muncitorii sezonieri, persoane ce se deplasează în zone hiperendemice, precum și în cazul unor calamități naturale (inundații, cutremure).

Vaccinul tifoidic utilizat în țara noastră reprezintă o suspensie, în soluție clorurosodică izotonică, de *S. typhi*, omorîtă prin căldură și fenolată 5 la mie ce se administrează fie subcutan, fie intradermic. Se poate folosi și calea orală, aceasta din urmă avînd avantaje indiscutabile pentru vaccinarea de masă, scutind populația de efectele reactogene ale vaccinului injectabil.

Vaccinarea antitifoidică per orală este eficientă, cu condiția de a fi administrate doze mari de vaccin inactivat sau vaccin preparat chiar din tulpini de *S. typhi* vii, avirulente.

Efectul protector al vaccinului tifoidic este de 75—85%, fiind necesare rapeluri anuale pentru menținerea stării de imunitate.

Vaccinarea B.C.G.

Vaccinul Calmette Guérin se situează printre vaccinurile cu tradiție. Acțiunea sa protectoare față de infecția tuberculoasă se bazează pe inducerea unei imunități mediată de celule și evidențiabilă prin pozitivarea testului la tuberculină.

Scanned with OKEN Scanner

În țara noastră, vaccinarea B.C.G. se încadrează printre imunizările planificate, fiind obligatorie. Instrucțiunile Ministerului Sănătății precizează datele tehnice referitoare la indicații, contraindicații, mod de aplicare etc. Evaluarea eficienței acestei vaccinări se realizează prin controlul alergiei vaccinale. Durata stării de alergie variază în funcție de vîrsta la care s-a efectuat primovaccinarea, starea de sănătate a subiectului în momentul vaccinării, calitatea limfocitelor și contactele eventuale cu bolnavii de tuberculoză. Persistența stării de alergie este necesar a fi controlată, în medie o dată pe an, folosindu-se intradermoreacția la tuberculină.

După o atît de lungă perioadă de utilizare, vaccinul B.C.G. și-a confirmat inocuitatea și utilitatea. Indicele de protecție al persoanelor vaccinate este de peste 80%.

S-a demonstrat că vaccinul B.C.G. poate conferi și un grad de imunitate celulară nespecifică; acesta acționează ca un adjuvant în răspunsurile imune. Așa se explică acțiunea sa favorabilă, cu efect protector și față de infecția cu *M. leprae* (15, 106).

Vaccinarea antimeningococică

În ultimul deceniu meningita meningococică (meningita cerebrospinală epidemică) s-a caracterizat printr-o recrudescență a morbidității în diferite arii de pe glob. Amintim astfel „centura de meningită a Africii" (zona mărginită la nord de Sahara și la sud de regiunea ecuatorială), valurile epidemice în țări din vestul și nordul Europei (Anglia, Spania, Franța, Finlanda) și din America Latină (Brazilia 1972—1975, Argentina, 1974).

O morbiditate mult crescută, față de aceea înregistrată în deceniul 1959—1968, a fost raportată de numeroase țări: S.U.A., Canada, U.R.S.S., Italia, R.F.G., Belgia, Olanda, Danemarca, Elveția, Grecia, precum și la noi.

Meningita meningococică este o manifestare relativ rară a infecției meningococice. Majoritatea celor contaminați fac fie infecții fruste, de tipul rinofaringitei, fie infecții inaparente; foarte adesea se înregistrează starea de purtător sănătos. S-a evaluat că în anumite circumstanțe epidemiologice, raportul dintre cazurile de meningită meningococică și purtătorii sănătoși de meningococ ar fi de 1 : 2 000 și chiar mai mult (pînă la 1 : 10 000 !).

Morbiditatea prin meningită meningococică din ultimii ani a readus în actualitate profilaxia infecției meningococice, posibilitățile, dificultățile și dezideratele.

Dezinfecția rinofaringiană, izolarea contacților, închiderea școlilor, s-au dovedit a fi măsuri lipsite de eficiență în situațiile epidemice. Însăși chimioprofilaxia de masă, care urmărește suprimarea stării de portaj, precum și împiedicarea colonizării nazofaringelui cu meningococ la persoanele receptive din anturajul bolnavului, nu este lipsită de dificultăți. În afară de costul ridicat al acțiunilor, chimioprofilaxia de masă prezintă riscul selecției de mutante rezistente în populația microbiană meningococică — așa cum s-a înregistrat, în proporție îngrijorătoare, în cazul sulfamidelor. La acestea se adaugă efectele secundare — reacțiile de hipersensibilizare la sulfamide, ca și riscul inducerii farmacorezistenței și pentru alte microorganisme.

Atît sulfamidele cît și antibioticele (minociclina, rifampicina, spiramicina) pot reduce în mod spectaculos incidența purtătorilor de meningococ dintr-o colectivitate, dar această reducere este temporară, întrucît intercontaminarea asigură, în interval de 10—14 zile, o nouă și intensă diseminare a meningococului, refăcîndu-se astfel fondul de purtători care, în unele conjuncturi, poate interesa tot efectivul.

În prezent, chimioprofilaxia este considerată ca o metodă de excepție, rezervată unor situații speciale, în colectivități închise ori în epidemii de mare gravitate, precum și pentru anumite categorii de populație cu risc crescut (recruții, marinarii de pe submarine, personalul medical etc.). Toate acestea au determinat orientarea profilaxiei către cea de a doua armă importantă — disponibilă în prezent în arsenalul luptei antimeningococice — și anume vaccinarea antimeningococică (5, 29, 37, 38, 39, 41, 57, 88, 89, 129, 131, 146).

Experimentele efectuate cu diverse vaccinuri meningococice, efectuate încă la începutul acestui secol, nu au dat rezultate concludente, îndeosebi în prima parte a intervalului cînd au fost folosite vaccinuri din corpi microbieni omorîți prin căldură. Numai polizaharizii specifici capsulari de grup s-au dovedit a fi imunogeni. După descoperirea sulfamidelor și apoi a penicilinei și utilizarea acestora în profilaxia și tratamentul infecției meningococice, cercetările referitoare la elaborarea de vaccinuri meningococice au fost întrerupte timp de 20 de ani. Din anul 1963 cînd meningococii sulfamidorezistenți au început a deveni prevalenți, îndeosebi în unități militare, a crescut din nou interesul și motivația pentru ameliorarea vaccinurilor meningococice, concomitent cu elucidarea mecanismului de bază al imunității antimeningococice.

În cazul *Neisseriei meningitidis*, au fost diferențiate mai multe serogrupe antigenice, serogrupele cu implicații epidemiologice majore

Scanned with OKEN Scanner

fiind A, C și, mai puțin, B. S-a reușit purificarea antigenelor de grup C și A, cu greutate moleculară mare, care s-au demonstrat a avea efect protector la om.

Pînă în prezent au fost puse la punct și verificate, în experimente de amploare, trei vaccinuri polizaharide meningococice : vaccinul monovalent A, vaccinul monovalent C și vaccinul bivalent A—C (13, 160). Nu a fost încă experimentat, pe scară largă, un vaccin monovalent B.

Vaccinul monovalent A (vaccinul meningococic polizaharidic A) a fost testat în diverse situații epidemiologice. Primele experimente s-au realizat în Egipt, pe 62 000 de copii de vîrstă școlară, obținîndu-se foarte bune rezultate, cu o proporție redusă de accidente secundare. Acest vaccin a fost verificat ulterior în Africa de Sud, pe adulți, la populația din Sudan de diferite vîrste, începînd de la vîrsta de 1 an, printre militarii recruți din Finlanda și, în aceeași țară, la copii în vîrstă de 3 luni—5 ani, apoi în Brazilia (1972—1975) și în Mongolia, în combaterea unor epidemii de amploare de meningită c.s.e., precum și în episoade epidemice survenite în S.U.A.

În experimentul de masă din Finlanda, cu vaccin serogrup A, au fost incluși 130 000 de copii în vîrstă între 3 luni și 5 ani, dintre care 49 000 copii au primit vaccin A, 49 000 de copii polizaharid tip b de *H. Influenzae* și 32 000 de copii au rămas drept martori.

S-a folosit o schemă de 2 doze de 25 μg vaccin meningococic A, administrate la 3 luni interval la copiii între 3 și 18 luni vîrstă, și o singură doză de 50 μg vaccin la copii de la 1 an și jumătate pînă la 5 ani. S-a remarcat o foarte bună protecție ; în anul ce a urmat imunizării nu a fost înregistrat nici-un caz de meningită printre copiii imunizați, spre deosebire de grupul martor în care au fost declarate 13 cazuri de meningită c.s.e.

Vaccinul monovalent C (vaccinul meningococic polizaharidic C), în fapt primul dintre vaccinurile meningocice utilizate pe scară largă, mai întîi la recruții din S.U.A., apoi în experimente în Brazilia (Saõ-Paolo) în conjuncturi epidemice, s-a demonstrat a avea, de asemenea, efect protector, în proporție de cel puțin 90% la tinerii adulți. Începînd din octombrie 1971 acest vaccin se administrează în mod sistematic la recruți în S.U.A. Cercetările privind eficacitatea vaccinului monovalent C, efectuate pe sugari, preșcolari și adulți au evidențiat faptul că acest vaccin determină apariția de anticorpi la toate grupele de vîrstă dar îndeosebi după vîrsta de 2 ani ; pînă la această vîrstă vaccinul nu pare să fie eficace. Deși cei mai mulți copii răspund încă de la vîrsta de 3 luni prin elaborarea de anticorpi, nivelul lor protector nu este

Scanned with OKEN Scanner

atins decît la vîrsta de 18—24 luni. Vaccinul monovalent C nu a protejat copiii în vîrstă de 6—24 luni, în timpul epidemiei de meningită cu meningococ grup C în Saõ-Paolo, Brazilia. Se pare că polizaharidele se comportă ca haptene, fiind puțin eficace la sugari.

Nu s-a observat nici un răspuns anamnestic după doze de rapel de vaccin C, spre deosebire de vaccinul monovalent A față de care răspunsurile anamnestice apar după două doze de vaccin, administrate la interval de 3—4 luni. Nu se cunoaște durata stării de imunitate conferită prin vaccinare și nici concentrația protectoare minimă de anticorpi anti-A și anti-C.

Vaccinurile meningococice se administrează pe cale parenterală, subcutan, profund sau prin procedeul IM-O-JET în cazul campaniilor de masă, într-o singură doză. Se înregistrează o frecvență redusă a reacțiilor adverse; acestea sînt benigne și se manifestă, cel mai adesea, sub forma unui eritem localizat care persistă 1—2 zile.

Vaccinarea antimeningococică se recomandă pentru jugularea izbucnirilor epidemice de meningită c.s.e., determinate de meningococi din serogrupele A și C, eventual pentru protecția celor ce călătoresc în zone epidemice, ca și la contacții familiali ai cazurilor de meningită c.s.e., ca adjuvant al chimioprofilaxiei. Există rețineri cu privire la vaccinarea antimeningococică a gravidelor.

S-a putut constata că vaccinarea reduce frecvența colonizării meningococului de serogrup A la mai mult de jumătate, în perioada imediat următoare imunizării iar starea de purtător este de mai scurtă durată.

Avantajele și unele inconveniente ale vaccinării antimeningococice au fost astfel sintetizate de către P. de Wals (131):

Avantaje:

- eficiență protectoare în proporție de 90% pentru persoanele de peste 6 ani vîrstă;
- reacțiile secundare sînt rare și benigne dacă produsul este bine purificat;
- nu există contraindicații majore ale vaccinării;
- imunitatea cîștigată este durabilă (cel puțin 2 ani) dacă greutatea moleculară a polizaharidului este suficientă; în plus, starea ulterioară de purtător ar putea întreține imunitatea;

Inconveniente:

- indivizii care prezintă carență imunitară nu pot fi protejați corespunzător prin vaccinare;
- trebuie să treacă 5—7 zile de la administrarea antigenului pînă la apariția efectului protector;
- eficacitatea vaccinării este mai puțin evidentă la copii. Pentru vaccinul A nu se înregistrează seroconversie înaintea vîrstei de 3 luni. Pînă la această vîrstă copii par a fi protejați prin IgG materne. La copiii sub

— vaccinarea ar fi în măsură să diminue transmiterea activă a meningococului într-o colectivitate. S-a constatat că vaccinarea, în proporție de 40% a efectivului unei colectivități determină îngrădirea epidemiei;
— spre deosebire de chimioprofilaxie, vaccinarea pe scară largă nu prezintă inconveniente.

18 luni vîrstă, în cazul menținerii unei situații epidemice, se va administra o injecție de rapel;
— pentru vaccinul C nu pare să existe un efect protector pînă la vîrsta de 2 ani;
— se recomandă de a nu vaccina pînă la vîrsta de 6 luni deoarece există riscul inducerii unei stări de toleranță imunitară.

Pentru viitorul apropiat sînt necesare a fi rezolvate, printre altele, două probleme : ameliorarea imunogenității vaccinului C pentru copiii sub vîrsta de 2 ani și experimentarea pe scară largă a unui vaccin activ față de infecția cu meningococ subgrupa B. Prevenirea bolii meningococice, prin imunizarea de rutină la vîrsta mică solicită o evaluare atentă a persistenței anticorpilor și elaborarea unei scheme optime pentru rapeluri. În momentul de față, în U.R.S.S., S.U.A., Franța, Iugoslavia, se lucrează la punerea la punct a unor vaccinuri meningococice polivalente conținînd proteine și polizaharide ale principalelor serogrupe de *Neisseria meningitidis*, deoarece aceste vaccinuri proteino-zaharidice, conferă o imunitate „considerabilă".

Vaccinarea antigripală

Vom căuta să schițăm esențialul în mult dezbătuta problemă a vaccinării antigripale, pînă în prezent singura armă preventivă cu posibilități de aplicare în masă, cu toate imperfecțiunile sale.

Dificultățile vaccinării antigripale sînt multiple.

În primul rînd, obstacolul cel mai de seamă îl constituie marea plasticitate antigenică a virusului gripal, prin apariția de noi subtipuri și variante din care trebuie să se prepare noile vaccinuri gripale. În cazul marilor mutații („antigenic shift") vaccinul conținînd tulpinile precedente (ale subtipului sau variantelor „depășite"), este practic fără efect (vezi capit. V).

În al doilea rînd, se consideră că pentru a obține un baraj imunologic eficient în fața unui agent cu remarcabilă difuzibilitate — așa cum este îndeosebi virusul gripal A — este necesară vaccinarea a cel puțin 30% din populație în sezonul preepidemic.

În al treilea rînd, oricare ar fi tipul de vaccin, acesta nu conferă protecție decît la cel mult 60—80% din vaccinați și pentru o perioadă limitată, care nu depășește un an de zile.

Continuarea cercetărilor în domeniul imunoprofilaxiei gripei se consideră pe mai departe a fi oportună în vederea sporirii imunogeni-

Scanned with OKEN Scanner

tăţii vaccinurilor disponibile : vaccinuri omorîte, vaccinuri vii, vaccinuri preparate din subunităţi virale (hemaglutinina, neuraminidaza) (125).

Vaccinurile gripale omorîte induc apariţia sau creşterea titrului anticorpilor neutralizanţi circulanţi ; pentru mărirea răspunsului imunitar se recurge la adjuvanţi imunologici. Căi de administrare : subcutană, intradermică, intranazală.

S-a demonstrat posibilitatea de realizare a unei imunităţi locale prin pulverizarea intranazală de vaccin omorît, cu inducerea locală de anticorpi din clasa IgA 11S.

Tehnologiile de preparare a vaccinurilor omorîte au fost îmbunătăţite în ultimii ani. S-au pus mari speranţe în utilizarea recombinanţilor dintre A/PR/8/34 (HON1) şi virusurile gripale recent intrate în circulaţie ; aceasta ar avea avantajul furnizării de antigene noi într-o perioadă scurtă de timp. Ultracentrifugarea zonală a permis o mai bună purificare şi concentrare a vaccinurilor ; la aceasta s-a adăugat separarea antigenelor virale de suprafaţă prin tratarea virusului gripal cu detergenţi anionici.

Vaccinurile gripale omorîte pot fi utilizate la toate vîrstele, gradul lor de protecţie variind între 40 şi 80%.

Vaccinurile vii atenuate sînt recunoscute prin capacitatea lor imunologică crescută, similară uneori cu aceea indusă de virusurile gripale sălbatice. Se întîlnesc însă dificultăţi în practica obţinerii acestor vaccinuri, legate de procedeele de atenuare care trebuie să înlăture virulenţa, transmisibilitatea şi reversibilitatea patogenităţii, păstrîndu-se imunogenitatea.

Pentru prepararea vaccinurilor vii s-a apelat la diverse metode : pasaje frecvente pe gazde de laborator, adaptarea şi cultivarea virusului la temperaturi joase şi selecţia de mutanţi nevirulenţi dar imunogeni pentru om.

Folosirea vaccinurilor vii, preparate pe bază de recombinanţi, pornind de la subtipul de virus gripal A/PR/8/34, a evidenţiat faptul că după două doze de vaccin, administrate intranazal sub formă de picături, se obţine o bună protecţie faţă de infecţia naturală, fără a se înregistra reacţii adverse. Nu a fost constatată, de asemenea, transmisibilitatea virusului vaccinant sau reversibilitatea virulenţei.

Vaccinurile vii au marele avantaj de a putea fi administrate cu uşurinţă în cadrul programelor de imunizări în masă şi la nivelul porţii de intrare a virusului. Datorită reacţiilor febrile postvaccinale ce pot surveni uneori, aceste vaccinuri au unele contraindicaţii : vîrsta înaintată, afecţiuni cardiovasculare şi bronhopulmonare cronice etc.

Scanned with OKEN Scanner

Întrucît vaccinarea antigripală se impune a fi practicată cît mai larg și în fiecare iarnă, atenția se îndreaptă astăzi către vaccinurile gripale omorîte, a căror administrare nu are practic contraindicații (46, 116, 125).

În perioadele interpandemice, vaccinarea antigripală, în fiecare sezon epidemic, cu o singură doză de vaccin omorît, poate asigura o protecție a populației între 40% și 80% ; durata protecției după 1—2 doze de vaccin depășește chiar 1 an de zile.

Vaccinul gripal omorît poate determina o frînare a extensiei gripei în masa populației (46, 48, 116, 125, 143, 147).

Vaccinarea antiurliană

Deși considerată o boală „minoră", parotidita epidemică prezintă o deosebită importantă din cauza morbidității ridicate și a eventualelor complicații. Colectivitățile de copii, adolescenți și tineri adulți pot fi afectate în proporție de 30—80% iar complicațiile gonadice, pancreatice, nervoase, sanguine și cu alte localizări, situează parotidita printre maladiile infecțioase pentru care se justifică o profilaxie specifică organizată.

Primele vaccinuri au fost preparate cu virus urlian tulpina Enders, cultivat pe embrion de pasăre, omorît prin formol sau căldură și au fost folosite încă din anii 1945—1946, îndeosebi în S.U.A. și Finlanda pentru a combate „epidemiile de orhită" din unitățile militare.

Eficiența vaccinului a fost bună, reducînd incidența parotiditei cu 50% și a orhitei cu 90%. Seroconversia postvaccinală s-a înregistrat la 70—90% din cazuri. Protecția specifică postvaccinală era asigurată pentru un an de zile iar revaccinările ulterioare și infecțiile cu virus sălbatic aveau acțiune de „booster effect" (20, 44, 47). Friedman *et al.* (34) au remarcat o eficiență sporită a vaccinului omorît preparat cu virus cultivat pe parotidă de maimuță. Vaccinul omorît s-a dovedit activ în stăvilirea unor epidemii iar în cazul administrării sale după debutul infecției, se reduce gravitatea evoluției bolii și incidența orhitei și pancreatitei.

În deceniul care a urmat primelor acțiuni de vaccinare în parotidita epidemică au fost elaborate vaccinuri cu virus viu atenuat a căror rezultate s-au demonstrat a fi superioare celor obținute cu vaccinul omorît (20, 36, 48, 161).

Vaccinul urlian cu virus viu atenuat a fost perfecționat de Hilleman *et. al.* (48), Smorodințev *et. al* (112), Yamanishi *et al.* (135) avînd astăzi o largă utilizare în S.U.A. și U.R.S.S.

Scanned with OKEN Scanner

Tulpina standard Jeryl—Lynn utilizată pentru prepararea vaccinului, a fost inițial izolată de Hilleman de la fiica sa și cultivată pe oul de găină embrionat, apoi trecută pe culturi de fibroblaști de embrion de găină.

Vaccinul administrat într-o singură doză are o toleranță bună și determină o seroconversie în 95% din cazuri, deși anticorpii neutralizanți rămîn la titruri moderat crescute în raport cu titrurile întîlnite după infecția naturală. Vaccinarea va respecta contraindicațiile comune tuturor vaccinurilor cu virus viu atenuat.

Prioritate în administrarea vaccinului o vor avea colectivitățile cu risc crescut, reprezentate de preșcolari, școlari și de tineri adulți.

Se pot utiliza vaccinuri vii în asociație : rujeolic-urlian-rubeolic sau rubeolic-urlian.

Scanned with OKEN Scanner

III. VACCINURI CU APLICABILITATE CIRCUMSCRISĂ ÎN ANUMITE ZONE DE PE GLOB SAU PENTRU GRUPE DE POPULAȚIE CU RISC

Acest grup de vaccinuri cuprinde o gamă foarte largă de preparate utilizate în profilaxia și controlul unor infecții de mare diversitate etiologică : bacterioze, viroze, rickettsioze, dintre care multe transmise de la animale la om, sau cu evidente diferențe geografice ale morbidității.

Vaccinuri utilizate în infecții intestinale bacteriene

Vaccinul holeric are o utilizare selectivă și anume în zonele endemice. Efectele protectoare ale actualelor vaccinuri holerice corpusculare injectabile sînt în general mediocre și limitate în timp. Se întrevede, în perspectivă, folosirea de vaccinuri orale vii din tulpini aviruleute sau vaccinuri mixte : suspensie microbiană+anatoxină, capabile să inducă atît imunitate antibacteriană cît și antitoxică.

Pentru prelungirea stării de imunitate s-a preconizat includerea în vaccinurile omorîte a hidroxidului de aluminiu sau a adjuvanților uleioși.

Vaccinarea antiholerică reprezintă unul din elementele luptei antiholerice fără să constituie, în esență, metoda de bază. Imunizarea activă, chiar a întregii populații, nu poate prin ea însăși să asigure prevenirea transmiterii holerei într-un teritoriu dat.

Vaccinul dizenteric viu, apatogen, preparat din tulpina de *Sh. flexneri* 2a T_{32} în Institutul „Cantacuzino" București (vaccinul VADIZEN—Dr. Istrati) administrat pe cale orală, și-a dovedit eficiența și inocuitatea fiind întrebuințat în scop profilactic și terapeutic.

Efectul profilactic al vaccinului dizenteric viu a fost demonstrat prin scăderea morbidității în colectivitățile unde a fost experimentat, și a incidenței portajului în perioada postvaccinală. Sînt necesare revaccinări la interval de 6 luni (23, 24).

Scanned with OKEN Scanner

Vaccinuri și vaccinări, în virozele respiratorii (altele decît gripa)

Cu toate că cea mai mare parte a bolilor infecțioase și-au pierdut mult din importanță în țările puternic industrializate și sînt din ce în ce mai bine stăpînite în multe alte țări de pe glob, infecțiile respiratorii acute, atît bacteriene cît și virale rămîn pe mai departe o cauză majoră de morbiditate și mortalitate.

Studii clinice, virusologice și imunoepidemiologice, efectuate timp de mai mulți ani pe grupe de populație, au arătat că o persoană contractă anual în jur de 6 viroze respiratorii (7—8 episoade de persoană pe an pentru sugar și copilul mic, 2—3 episoade în cazul adulților (138).

Pînă în prezent dispunem de un număr limitat de vaccinuri cu ajutorul cărora se poate realiza, în anumite condiții, profilaxia specifică a virozelor respiratorii.

Vaccinarea în adenoviroze. Printre infecțiile respiratorii acute, adenovirozele ocupă un principal loc, cu o morbiditate apreciabilă deseori epidemică, ce interesează cu precădere copiii, adolescenții și adulții tineri din diverse colectivități.

Infecțiile cu adenovirusuri se caracterizează printr-un pronunțat polimorfism, determinînd variate sindroame clinice: rinite, laringite, faringite, bronșite, pneumonii interstițiale, amigdalite acute, febră faringo-conjunctivală și cherato-conjunctivite, pseudoapendicite, limfadenite mezenterice, meningite, gastroenterite, boli febrile cu exantem, cistite, infecții latente (faringite cronice cu adenită și tonsilită cronică la copiii mici) (55).

Incidența adenovirozelor poate fi estimată la aproximativ 2—5% din totalul infecțiilor respiratorii acute din fiecare sezon, 2/3 din cazuri înregistrîndu-se în perioadele de trecere de la toamnă la iarnă și de la iarnă la primăvară—vară. Se cunosc pînă în prezent 34 de serotipuri de adenovirusuri umane ce nu conferă imunitate încrucișată.

Frecvența ridicată a îmbolnăvirilor cauzate de adenovirusuri, uneori gravitatea acestora pentru copilul mic, au orientat acțiunile profilactice în direcția preparării și experimentării de vaccinuri fie omorîte, fie cu virus viu atenuat, mono, bi sau trivalente, aplicate parenteral sau oral și nazal (42, 65, 93, 100, 101, 103, 123).

Utilizarea în masă a acestora nu a intrat în practica de rutină, fiind limitată strict la anumite colectivități și grupe de populație (ex. recruți, S.U.A.) (19). Există dificultăți în preparare, datorită

multitudinii de serotipuri de adenovirusuri circulante, precum și riscului legat de potențialul oncogen al unora din acestea.

Din evaluarea generală a rezultatelor obținute prin imunizarea cu vaccin cu virus viu atenuat se remarcă faptul că seroconversia depășește 90%, cu titruri ridicate a anticorpilor neutralizanți, pînă la 6 săptămîni de la vaccinare. Anticorpii fixatori de complement sînt evidențiați numai la aproximativ 50% dintre vaccinați.

S-a stabilit că virusul din vaccin se poate răspîndi la contacți, ceea ce l-a determinat pe Norby să vorbească de realizarea unei „herd immunity", atunci cînd colectivitatea este bine vaccinată, întrucît cei nevaccinați, se vor imuniza prin contactul cu persoanele vaccinate.

Hitchock *et al.* și Rosembaum *et al.* (cit. 100) utilizînd vaccin monovalent tip 4, bivalent 4 și 7 și trivalent 3, 4, 7, cu virus omorît sau viu atenuat, administrat pe diferite căi : subcutan, oral sau nazal, au observat o eficiență importantă în protecția recruților, atît în cazul administrării vaccinului în condiții de endemicitate, cît și în perioade epidemice. În primul caz are loc reducerea cu peste 50% a incidenței și gravității îmbolnăvirilor iar în cel de al doilea, epidemia descrește brusc, odată cu reducerea numărului de cazuri severe. Virusul din vaccin se răspîndește rapid și masiv la nevaccinați. Efectul protector este mai evident cînd se administrează vaccinul pe cale orală.

Entuziasmul pentru utilizarea vaccinurilor antiadenovirotice a scăzut brusc după ce s-a constatat capacitatea oncogenă a unor serotipuri de adenovirusuri față de hamsterul nou-născut.

Pentru înlăturarea pericolului unei eventuale induceri a oncogenezei, de către adenovirusurile din vaccin, s-a trecut la obținerea de vaccinuri din subunități virale. Au fost preparate vaccinuri adenovirale cu hexone și fibre pentonice. Imunizarea cu 100—200 μg de hexone sau fibre purificate, ori cu amestec al celor două proteine, determină, la peste 75% din voluntari, apariția de anticorpi neutralizanți și rezistență la infecția de probă, pe cale nazofaringiană.

Vaccinarea în infecțiile cu virusuri paragripale. Au fost făcute încercări de preparare a unor vaccinuri polivalente eficiente. Nu sînt dovezi sigure asupra gradului de protecție conferit. Se fac eforturi pentru punerea la punct a unor vaccinuri vii atenuate cu administrare intranazală, în vederea inducerii anticorpilor specifici în secrețiile nazale (IgA 11S) care conferă o mai bună protecție decît anticorpii serici circulanți.

Imunizarea în infecțiile provocate de virusul respirator sicințial, folosind astăzi, *în exclusivitate*, vaccin viu atenuat, conferă o protecție satisfăcătoare.

Scanned with OKEN Scanner

Vaccinarea în infecțiile cauzate de rinovirusuri, fie cu vaccinuri omorîte, fie preparate din tulpini vii atenuate, este încă în faza de experimentare.

Protecția conferită prin vaccinare este specifică față de virusul omolog. Dat fiind numărul mare al tipurilor de rinovirus este necesar de a se realiza vaccinuri polivalente, cuprinzînd principalele serotipuri circulante într-o anumită arie geografică. Pe de altă parte, lista serotipurilor de rinovirusuri nu a fost încheiată, iar cultivarea lor *in vitro* este dificilă.

Vaccinarea în arboviroze

În această direcție menționăm rezultatele excelente obținute în profilaxia *febrei galbene*, folosind vaccinuri vii atenuate, și efectul protector al unor *vaccinuri antiencefalitice*, utilizabile la grupe de populație cu risc din zone de focar natural, ca și la personalul de laborator care lucrează cu virusuri encefalitice. Dintre vaccinurile cu bun efect protector în encefalita de căpușe, menționăm vaccinul sovietic, preparat pe culturi de celule, inactivat prin căldură și formol și adsorbit pe hidroxid de aluminiu. Sînt în curs de experimentare vaccinuri pentru imunizarea profilactică și în encefalitele transmise prin țînțar: un vaccin preparat pe creier de șoarece împotriva encefalitei japoneze și vaccinuri obținute pe culturi de țesuturi (40). Se fac încercări pentru obținerea unei imunități artificiale-active corespunzătoare și în denga, folosind vaccinuri vii atenuate (97, 134).

Vaccinarea în zoonoze

Pentru protecția unor categorii de populație a căror profesie obligă la contactul cu animalele domestice și sălbatice, bolnave ori excretoare de germeni, precum și cu ectoparaziții lor, a fost preconizată și imunizarea artificială activă.

Zoonozele în care se practică protecția specifică prin vaccinare includ, printre altele, leptospirozele, febra Q, bruceloza, pesta, tularemia.

Vaccinarea în leptospiroze, se impune datorită riscului profesional ridicat pentru lucrătorii din sectoarele zootehnice, din abatoare, irigații, canalizare etc.

O etapă decisivă în ameliorarea vaccinurilor leptospirotice a fost înregistrată în momentul în care s-a reușit prepararea de vaccinuri cu leptospire cultivate pe medii lipsite de substanțe proteice alergizante. Imunogenitatea acestor vaccinuri, omorîte prin formol, este superioară și explicată prin prezența acizilor grași și a efectelor de

potențare a antigenității leptospirelor pe care le exercită componenții chimici din mediul de cultură (105, 124). În acest caz este stimulată atît imunitatea umorală cît și cea mediată de celule.

Vaccinarea în febra Q, zoonoză de mare actualitate, se practică cu vaccinuri corpusculare omorîte faza I sau faza II, cu extracte chimice din *C. burneti* sau cu vaccinuri din tulpini vii atenuate (9, 10, 67, 72, 109). Experimentările efectuate în țara noastră cu vaccinul Crăcea, preparat dintr-o tulpină de *C. burneti*, prin extracții cu acid tricloracetic, au dat bune rezultate în imunizare, avînd totodată, și o redusă reactogenitate.

Vaccinarea în bruceloasă, zoonoză care în țara noastră înregistrează, la om și animale, indici scăzuți de morbiditate, se poate realiza astăzi cu trei tipuri de vaccin. Vaccinuri omorîte, vaccinuri vii și fracțiuni antigenice bacteriene. În U.R.S.S. se practică vaccinarea cu tulpina 19-BA de *B. abortus*, derivată din tulpina B-19 Buck-Cotton. Vaccinurile omorîte nu sînt utilizate larg datorită slabei lor imunogenități iar vaccinurile vii pot crea o stare de hipersensibilitate întîrziată care determină reacții uneori severe atunci cînd persoanele imunizate cu astfel de vaccinuri vin din nou în contact cu *Brucella*. De aceea în momentul de față s-a apelat la vaccinuri din fracțiuni antigenice. Acestea nu determină reacții adverse importante, cu excepția persoanelor care au avut deja bruceloză și care sînt contraindicate a fi vaccinate.

Vaccinarea antipestoasă se practică cu unul din cele două tipuri de vaccin : vaccin omorît sau vaccin viu. Sînt necesare revaccinări din 6 în 6 luni. Vaccinarea de masă se recomandă numai în anumite situații epidemiologice, în zone puternic endemice ; în rest, vaccinarea este indicată pentru protejarea persoanelor care pătrund în focarele naturale de pestă, la personalul angajat în lupta antipestoasă sau cînd există pericolul importului de pestă.

Vaccinarea în tifosul exantematic

În tifosul exantematic, aplicarea profilaxiei specifice artificial active constituie o măsură cu totul subsidiară, avîndu-se în vedere că elementul major profilactic este reprezentat de lichidarea păduchelui, agentul vector al *R. prowazeki*. În anii din urmă au fost preparate numeroase vaccinuri omorîte. Dintre vaccinurile vii relativ recente, este de menționat vaccinul obținut din tulpina „E" de *R. prowazeki*, atenuată în virulență, care conferă o imunitate solidă și de lungă durată, de cel puțin 5 ani de zile, după o singură administrare intramusculară.

Scanned with OKEN Scanner

IV. VACCINURI ÎN CURS DE EXPERIMENTARE ȘI EVALUARE EPIDEMIOLOGICĂ

Lăsînd la o parte experimentările privind vaccinurile împotriva leprei și acelea referitoare la imunizarea în hepatita B, menționate deja în capitolele II și VI, vom prezenta o vedere generală asupra stadiului actual al preparării de noi vaccinuri pentru profilaxia și controlul altor infecții, dintre care unele de mare răspîndire sau gravitate: infecțiile streptococice, pneumococice și cu *H. influenzae*, infecțiile cu *Mycoplasma pneumoniae*, și infecțiile determinate de virusul citomegalic, malaria, sifilisul. O mențiune deosebită va fi făcută asupra vaccinării împotriva cariei dentare.

La acestea se adaugă și alte încercări, în vederea obținerii unor produse biologice profilactice, într-o diversitate de infecții: botulism (99), infecții cu *E. coli* enteropatogen (31, 142), infecții determinate de bacterii condiționat patogene în mediul de spital: stafilococ (68, 74), *Proteus* (58), *Pseudomonas aeruginosa* (17, 28, 53, 96), apoi infecții gonococice, varicela—zoster (60), unele febre hemoragice de mare gravitate (111), precum și împotriva unor noi agenți etiologici, ca de ex. enterovirusul 71, izolat pentru prima oară în anul 1958, cu un remarcabil potențial neuropatogen.

Vaccinarea în infecțiile cu streptococ betahemolitic grup A

Infecțiile cu streptococ betahemolitic grup A sînt deosebit de răspîndite fiind cauza cea mai frecventă a streptocociilor căilor aeriene superioare (faringita, angina streptococică și scarlatina), a diverselor leziuni septice și a complicațiilor tardive, nesupurative, invalidante: febra reumatică, (reumatismul articular acut, cardita reumatismală) și glomerulonefrita acută.

Profilaxia infecțiilor streptococice este plină de dificultăți; ea are în vedere, în fapt, *tratamentul cu penicilină al infecției (bolii) streptococice primare*, în scopul prevenirii primului atac de febră reumatică sau a glomerulonefritei acute. Există însă numeroase situații în care depistarea infecțiilor streptococice și tratarea lor se face tar-

div, de unde riscul apariției complicațiilor nesupurative. De aceea un interes deosebit îl prezintă încercările de punere la punct a unor mijloace de imunizare specifică a grupelor de vîrstă cu maximum de receptivitate la infecția streptococică. După cum se știe, imunitatea naturală în faringita streptococică este mediată de anticorpii anti-M, specifici de tip. Prepararea unui vaccin streptococic care să confere o stare de imunitate specifică se izbește tocmai de dificultățile legate de marea diversitate antigenică a tipurilor de streptococ din grupul A, respectiv de specificitatea imunologică a proteinei M. Din fericire, se pare că, de-a lungul anilor, într-o aceeași arie geografică se izolează un număr relativ limitat de serotipuri. Astfel, de ex., într-un interval de 6 ani de supraveghere bacteriologică în Chicago a copiilor de vîrstă școlară care prezentau faringite streptococice, 5 serotipuri au constituit 81% din totalul tulpinilor tipabile M, în timp ce tipul 12 a reprezentat 25 și 40% din total. Se poate deci, ca imunizarea cu un vaccin pentavalent să fie eficientă dacă nu se produc schimbări în tipurile majore prevalente. În prezent, proteinele imunogenice pentru vaccin conțin un antigen netipabil specific care induce, *in vitro*, agregarea plachetelor și inhibă migrarea leucocitelor polimorfonucleare ; el induce hipersensibilitatea de tip întîrziat.

Un experiment efectuat cu un vaccin preparat din tipul M12 și administrat la copii în vîrstă de 6 luni pînă la 3 ani, a demonstrat prezența unui răspuns în anticorpi specifici de tip, cu acțiune bactericidă, la 31 din 51 copii vaccinați.

Deși există rezultate încurajatoare în direcția utilizării unui vaccin preparat pe baza proteinei M, se semnalează și unele dificultăți. Se acordă, printre altele, mult interes posibilei relații între proteina M și febra reumatică acută. Kaplan a evidențiat prezența unui determinant antigenic în fracțiunile proteinei M purificate care reacționează încrucișat cu anticorpii de iepure față de fibrele musculare de cord uman, ceea ce nu s-a demonstrat însă și în serurile de om. Prezența unor cazuri de febră reumatică printre persoane care au primit un vaccin tip M 3, parțial purificat, a condus la ideea că inoculările repetate de vaccin predispun la un atac de febră reumatică acută.

Vaccinarea antipneumococică

Pneumococul a fost și rămîne unul din agenții bacterieni agresivi, determinînd îmbolnăviri cu o rată ridicată a deceselor, atît la copii cît și la adulți (bătrîni, tarați) (7, 156). Infecția pneumococică, cu manifestări pulmonare, meningeene, otice sau sinusale, are tendință

endemo-epidemică în colectivități de tineri militari sau în mediul spitalicesc.

După descoperirea și aplicarea antibioticelor, pneumococul a continuat să rămînă în atenția clinicienilor îndeosebi din momentul în care s-au izolat tulpini rezistente la penicilină și la alte antibiotice (51).

Toate acestea justifică interesul ce se manifestă astăzi pentru prevenirea bolilor cauzate de pneumococ, prin imunizare artificial-activă.

Primele încercări de preparare a unui vaccin pneumococic omorît au fost efectuate în anii 1911—1914, experimentările pe om fiind realizate pe mineri din Africa de Sud (146). Cu ocazia acestor cercetări s-a stabilit că diferitele serotipuri de pneumococ prezintă structuri antigenice capulare distincte, de natură polizaharidică.

În 1930, Francis și Tillet obțin rezultate bune cu un vaccin conținînd antigen polizaharidic capsular aparținînd la 4 din cele mai răspîndite serotipuri. În 1939, Heffron folosește, în paralel, vaccin corpuscular și vaccin polizaharidic, într-un experiment pe aproximativ o jumătate de milion de oameni. Rezultatele au fost bune, atît prin evaluări epidemiologice cît și serologice, cu reacții postvaccinale minore și pasagere (156).

Interesul pentru extinderea protecției specifice față de infecția pneumococică și complicațiile ei a crescut îndeosebi după anii 1960, cînd se stabilește că existența a peste 84 serotipuri de pneumococ nu constituie un obstacol în calea vaccinării. S-a evidențiat, de asemenea, valoarea antigenică deosebită a polizaharidelor capsulare ale pneumococului și posibilitatea obținerii, la un preț de cost accesibil, a unor polivaccinuri eficace într-o singură administrare a unei cantități de 50—100 μg antigen.

Antigenul capsular polizaharidic poate fi ușor extras din culturi și purificat sub forma unor produse stabile; conferă siguranță în administrare; nu necesită a fi detoxifiat sau asociat cu adjuvanți.

Deși unele tipuri de pneumococ pot fi găzduite în mod natural în căile respiratorii superioare ale omului, obișnuit, cele mai multe îmbolnăviri sînt cauzate de 8—18 serotipuri.

Austrian (7) consideră că un vaccin cu 12 antigene poate evita 3/4 din îmbolnăvirile cauzate de pneumococ iar unul cu 18 polizaharide capsulare ar elimina 7/8 din aceste infecții. În cele mai multe studii s-au folosit vaccinuri conținînd între 2 și 6 din cele mai răspîndite serotipuri, reducîndu-se rata îmbolnăvirilor cu 50%. Un vaccin octavalent a fost utilizat cu succes pentru prevenirea otitelor medii la copii. Pentru adulți vaccinul cu 13—14 antigene este util în comba-

Scanned with OKEN Scanner

terea pneumoniei, ce poate fi letală la bătrîni, persoane cu afecțiuni cardiovasculare, diabet, ciroză hepatică, boli congenitale, asplenii chirurgicale, stări imunodepresive etc.

Studiile recente efectuate pe copii de diferite vîrste și la adulți, confirmă că vaccinurile pneumococice polivalente produc la om anticorpi omologi tipurilor de antigene capsulare conținute în preparat. Titrul anticorpilor pentru fiecare polizaharid din vaccin crește la 92% din vaccinați pînă la de 24 de ori iar pneumonia și alte infecții pneumococice își reduc incidența cu 76—92% la persoanele imunizate față de grupurile martor. La copilul mic, răspunsul în anticorpi este moderat la primoinoculare dar crește la titruri mari după un rapel efectuat la 6 luni sau chiar la 18 luni de la administrarea primei doze (32, 51, 78, 79, 110, 113, 132, 156).

Deși insuficient de bine cunoscută, durata de protecție postvaccinare se poate aprecia la 8 ani, dar titrul anticorpilor descrește evident după 2—3 ani de la vaccinare.

Revaccinarea adulților, la un an de la vaccinare, nu determină o creștere marcată a titrului anticorpilor dar se pot înregistra reacții locale marcînd o stare de hipersensibilizare, în relație directă cu cantitatea de anticorpi specifici aflată în circulație.

În prezent, valoarea practică a vaccinării polivalente antipneumococice la grupuri largi de populație este unanim recunoscută.

În S.U.A. a fost autorizată folosirea unui vaccin conținînd 14 polizaharide capsulare pneumococice iar în Africa de Sud utilizarea vaccinului antipneumococic a cîștigat tradiție.

În viitor, perfecționarea acestor vaccinuri, paralel cu previzibila extindere a circulației tulpinilor de pneumococ rezistente și multiplurezistente la antibiotice, va impune utilizarea pe scară largă a vaccinării antipneumococice.

EXPERIMENTAREA DE NOI VACCINURI CU ADMINISTRARE PERORALĂ ÎN INFECȚII INTESTINALE, BACTERIENE ȘI VIRALE

În elaborarea și aplicarea unor astfel de vaccinuri se are în vedere posibilitatea realizării unei imunități locale intestinale, așa cum aceasta a fost din plin demonstrată și ilustrată, în ultimele decenii, prin rezultatele obținute în imunizările de masă cu vaccin antipoliomielitic viu atenuat. Într-adevăr, intestinul constituie un organ imunitar important deoarece acesta conține în chorionul mucoasei sale celule limfoide. Printre aceste celule figurează celule T, derivate din timus, celule B, derivate din măduva osoasă, celule „null" (limfocite mici care

Scanned with OKEN Scanner

nu prezintă nici una din caracteristicile celulelor T sau B) și plasmocite. Acestea din urmă sînt, în mod esențial, imunoglobuline din clasa A care constituie sursa de anticorpi secretați la suprafața mucoasei. Anticorpii secretori reprezintă principalul mecanism de protecție împotriva bacteriilor neinvazive și a virusurilor intestinale, ca și față de produsele lor toxice.

Anticorpii secretori IgA 11S asigură o protecție antibacteriană printr-o acțiune directă asupra bacteriilor și printr-o combinare cu produsele bacteriene — toxine sau enzime — care are drept urmare o inactivare a bacteriilor, facilitînd distrucția lor de către enzimele proteolitice.

În ceea ce privește activitatea lor antivirală, aceasta se exercită prin combinarea cu virusul și inhibarea captării sale de către celulele gazdei.

În mare măsură, sistemul imunitar al mucoasei intestinale funcționează independent de mecanismele imunitare generale. Pentru a se obține un răspuns imunitar local se consideră ca necesar contactul antigenului cu țesutul limfoid al intestinului, îndeosebi cu plăcile lui Peyer.

Vaccinuri antitifoidice vii, administrate pe cale bucală

Au fost testate, în ultimul timp, două noi vaccinuri :

— vaccin streptomicinodependent ;

— Vaccin lipsit de galactoză-epimerază.

Vaccinuri antiholerice

În holeră, ca și în diareele provocate de tulpini de *E. coli* producătoare de enterotoxină (ETEC) se consideră ca posibilă punerea la punct a unui vaccin oral viu preparat din tulpini nepatogene, ceea ce ar reprezenta agentul imunogen ideal.

Noi vaccinuri orale vii anti-*Shigella*

Au fost experimentate, cu rezultate bune, un vaccin polivalent streptomicinodependent (*Sh. flexneri* 2a și 3 și *Sh. sonnei*), precum și o nouă generație de vaccinuri anti-*Shigella* hibrizi atenuați (*Sh. flexneri* 2a și *Sh. dysenteriae* 1) prin incorporarea unui cromosom de *E. coli* (*E. coli* ce poartă antigene superficiale de *Sh. flexneri*). Aceste din urmă vaccinuri au fost bine tolerate, fără însă a se putea evidenția efect protector.

Perspective ale imunoprofilaxiei în infecțiile cauzate de agenți virali ai gastroenteritelor

În ultimii ani s-au înregistrat remarcabile progrese în direcția descifrării etiologiei bolii diareice, virusurile ocupînd astăzi unul din locurile importante. Se consideră că acești agenți ar fi responsabili de majoritatea episoadelor diareice la sugar și copilul mic, atît în țările dezvoltate, cît și în țările în curs de dezvoltare.

Dintre virusurile implicate în etiologia bolii diareice sînt de menționat — în primul rînd — rotavirusurile, agentul Norwalk și agenți asemănători („Norwalk like agents) apoi adenovirusuri, coronavirusuri, enterovirusuri precum și alți agenți sau particule virale cum ar fi : astrovirusuri, calicivirus, minirotavirus.

Rotavirusurile constituie principalii agenți etiologici ai gastroenteritelor infantile. Astfel, în numeroase țări cu climat temperat, în jur de 50 % din cazurile de diaree la sugar sau copilul mic ce necesită spitalizare sînt asociate cu prezența acestor virusuri în fecale.

Infecțiile cauzate de rotavirusuri avînd drept mecanism de transmitere calea intestinal-orală, sînt larg răspîndite pe întregul glob, morbiditatea cea mai crescută înregistrîndu-se, în zonele temperate, în anotimul rece.

Există cel puțin două serotipuri de rotavirus umane, etichetate provizoriu ca tipul 1 și 2.

Rotavirusurile au fost puse în evidență în fecalele a numeroase animale cu diaree (viței, șoricei, iepuri, miei), ca și în spălătură intestinală la ovine și bovine.

Pentru detectarea rotavirusurilor s-a folosit inițial microscopia electronică iar în ultimul timp și alte procedee, printre care tehnica ELISA.

Rotavirusurile animale au putut fi propagate pe culturi celulare, spre deosebire de rotavirusurile umane pentru care se întîmpină încă dificultăți.

Identificarea și caracterizarea acestor virusuri, alături de cunoașterea particularităților procesului epidemiologic sînt necesare în vederea instituirii unor măsuri profilactice eficiente. Există astăzi un consens unanim pentru necesitatea punerii la punct a unui vaccin contra infecțiilor cu rotavirus, ca făcînd parte din acțiunile prioritare de imunoprofilaxie ale bolii diareice la sugar și copilul mic (163).

Cercetări efectuate pe animale au arătat că anticorpii intestinali joacă un important rol și în prevenirea îmbolnăvirilor cauzate de rotavirusuri sau în amendarea simptomatologiei.

Scanned with OKEN Scanner

Dacă se are în vedere că anticorpii prezenți la suprafața epiteliului intestinului subțire constituie un element primordial al rezistenței față de infecțiile cu rotavirusuri este de dorit de a se pune la punct un vaccin oral în măsură să stimuleze apariția unei cantități suficiente de anticorpi IgA la nivelul intestinului.

Acest deziderat se izbește însă de numeroase dificultăți. Un prim aspect se referă la imposibilitatea de întreținere corespunzătoare a rotavirusurilor umane în culturi celulare, ceea ce constituie un impediment în obținerea de cantități suficiente de antigen necesar preparării de vaccinuri.

O altă dificultate este legată de durata scurtă a imunității, cel puțin în cazul adultului, care se reinfectează frecvent prin rotavirusuri.

Al treilea impediment rezidă în existența a două serotipuri de rotavirus umane, ceea ce complică și mai mult problema imunoprofilaxiei, avîndu-se în vedere — pe baza unor investigații preliminare — că nu ar exista imunitate încrucișată între aceste două tipuri. În consecință, un vaccin anti-rotavirus ar trebui să conțină ambele serotipuri, fără să se excludă, în același timp și existența altor serotipuri.

Pentru realizarea unui vaccin s-ar putea folosi un rotavirus animal care să infecteze omul, fără a-l îmbolnăvi, dar care să stimuleze apariția de anticorpi protectori.

În scopul obținerii unor cantități convenabile de antigen necesare preparării unui vaccin se discută posibilitatea realizării unui hibrid, prin recombinare genetică cu un rotavirus animal care cultivă bine în culturi celulare. Ideal ar fi ca hibridul să-și poată conserva capacitatea sa de creștere în cultura celulară posedînd, în același timp, antigenele capsidice exterioare ale rotavirusurilor umane.

Prevenirea meningitei bacteriene prin vaccinuri polizaharidice

În această direcție am menționat deja punerea la punct a unor vaccinuri lipsite de toxicitate pentru prevenirea meningitei cauzate de meningococii din subgrupele A și B, și a infecțiilor pneumococice.

Se fac eforturi pentru obținerea unui antigen din *H. influenzae* tip b, cu greutate moleculară mai mare, și sînt în curs cercetări referitoare la complexele polizaharidice ale membranei externe care par să prezinte o mai crescută putere antigenică. Antigenul polizaharidic

Scanned with OKEN Scanner

de *H. influenzae* tip b este foarte puțin imunogen în primul an de viață; răspunsuri imunitare semnificative se înregistrează abia doar după vîrsta de 18 luni ((31, 81, 82, 111).

Dat fiind faptul că meningita bacteriană este în principal cauzată de 5 specii de bacterii capsulate : *N. meningitidis, H. influenzae* tip b (92), *Str. pneumoniae, E. coli* și *Streptoccoccus* grup B, s-a încercat un vaccin polizaharidic mixt antimeningococ subgrupa A și anti *H. influenzae* tip b, precum și punerea la punct a unui triplu vaccin : *H. influenzae* tip b, *Str. pneumoniae* și *N. meningitidis*. Se consideră utilă obținerea unui vaccin pentru imunizarea gravidelor, în vederea prevenirii meningitei neonatale determinată de *E. coli K*1 sau de *Streptococcus* grup B, bazați pe faptul că anticorpii materni față de *E. coli* K1 sau față de *Streptococcus* grup B conferă protecție nounăscutului.

Vaccinarea în infecțiile cu *Mycoplasma pneumoniae*

M. pneumoniae este frecvent incriminată în etiologia infecțiilor acute ale aparatului respirator, îndeosebi la adolescenți și adulți tineri, manifestările clinice variind de la rinofaringite, angine, pînă la bronhopneumonii, pleuropneumonii și pericardite.

Au fost preparate vaccinuri omorîte și vaccinuri vii atenuate care conferă rezistență la infecție într-o proporție de peste 50% la cei vaccinați, în comparație cu martorii (132, 133).

Vaccinarea în infecțiile cu virus citomegalic

Boala incluziunilor citomegalice este considerată ca fiind, după rubeolă, cea mai importantă viroză generatoare de embriopatii. Studii efectuate pe material necropsic, în diverse zone ale țării noastre, pe o perioadă de mai mulți ani, au stabilit că frecvența bolii, la subiecții decedați, în vîrstă de 1—2 luni, poate ajunge la 25—38%.

Rata înaltă a infecției intrauterine cu virusul citomegalic, întîlnită la cele mai variate grupuri de populație, arată relația de parazitism a acestui virus cu gazda sa umană. Totuși, în Anglia și în alte țări, aproximativ 40% din femeile gravide nu au anticorpi protectori și riscă astfel o infecție citomegalică a fătului.

În S.U.A., din cei aproximativ 3,7 milioane de copii ce se nasc anual, 3 700 prezintă deficiențe mintale cauzate de infecția cu virus citomegalic (71). În Anglia, în fiecare an se nasc 200—600 de copii cu tulburări encefalitice determinate de același virus (26).

Infecțiile inaparente, caracteristice pentru virusul citomegalic, determină imunizarea mamei dar nu protejează copilul de pericolul

Scanned with OKEN Scanner

contractării infecției și a complicațiilor cerebrale. Se consideră că imunitatea mediată de celule joacă un rol important în frînarea procesului infecțios.

Date fiind riscurile teratogene, caracterul recurențial al infecției, tendința la cronicizare și eventualele implicații în oncogeneză, s-a impus găsirea unor mijloace specifice de prevenire (27, 61, 94).

O imunitate eficientă, la nivel umoral și celular, poate fi conferită de vaccinurile cu virus viu atenuat, pentru a căror preparare se folosesc tulpini de virus citomegalic trecute pe culturi de fibroblaști umani (61, 71, 94). O tehnologie complexă asigură concentrarea, purificarea și valoarea antigenică a acestor vaccinuri care se administrează fie subcutan fie intradermic.

Reacțiile postvaccinale, locale și generale, sînt minore și de scurtă durată.

Vaccinurile cu virus omorît prin căldură sînt mai slab imunogene ; ele se folosesc îndeosebi prntru protejarea persoanelor aflate sub terapie imunodepresivă.

Se preconizează vaccinarea tinerelor fete, viitoare mame, pentru a le conferi o stare de imunitate față de infecția cu virus citomegalic, după modelul realizat în rubeolă (26).

În viitor se impune lărgirea gamei de experimentări a vaccinurilor deja existente în vederea utilizării lor curente. Sînt însă necesare unele clarificări. De exemplu, în ce măsură vaccinarea protejează în cazul infecției naturale. Sînt necesare, de asemenea, observații suplimentare asupra eventualului rol oncogen al tulpinilor vaccinante și dacă prin metodele actuale de preparare se evită contaminarea cu alte virusuri, printre care virusul SV40 și virusul polioma (26, 70). Virusul vaccinant viu, odată inoculat, poate persista în țesuturi, reactivîndu-se, în anumite circumstanțe (85).

Vaccinarea în malarie

Programul mondial de eradicare al paludismului în teritorii tropicale și subtropicale, întîmpină dificultăți atît de ordin financiar cît și în legătură cu modificările intervenite în biologia agentului vector și a suşelor de plasmodii (144).

În fața acestei stări de lucruri, panoplia de arme antipaludice, de natură chimică și biologică, de care dispunem astăzi, se cere a fi completată. În această direcție sînt de menționat și încercările de imunizare artificial-activă la animale și om (18, 21, 30, 52, 77, 107, 144, 149, 150).

Scanned with OKEN Scanner

Ideea vaccinării antimalarice nu este însă deloc nouă. Astfel, în 1910, Sergent publică rezultatele unor cercetări efectuate pe păsări și maimuțe, cu vaccinuri vii sau omorîte. Doi ani mai tîrziu, Bass și Johns au reușit să cultive *P. falciparum*, întrevăzînd posibilitatea obținerii de antigen necesar preparării unui vaccin antimalaric. În anii care au urmat s-au efectuat numeroase experimente de imunizare pe animale (șoareci, șobolani, maimuțe), ceea ce a deschis perspectiva imunoprofilaxiei la om.

Comitetul O.M.S. de experți asupra paludismului, trecînd în revistă stadiul actual al metodelor imunologice în această parazitoză, arată, într-un raport publicat în anul 1979 (164), că, deși s-au realizat mari progrese, sînt de învins încă numeroase dificultăți pentru a se obține un vaccin antipaludic sigur și eficace.

Se știe acum că anticorpii acționează numai asupra parazitului aflat în afara hematiei, că adaosul de adjuvant Freund mărește antigenitatea vaccinurilor, în sfîrșit că vaccinurile preparate din hematii parazitate riscă să transmită la receptor alți agenți patogeni.

În ultimii ani, au fost puse la punct metode de cultură continuă a plasmodiilor, ceea ce constituie un deosebit progres în vederea obținerii unor cantități mari de parazit în stadiul eritrocitar, folosite ca antigen (163).

În anul 1972, s-a trecut la vaccinarea experimentală la om față de *P. falciparum* și *P. vivax*, folosindu-se sporozoiți iradiați.

Din ansamblul de cercetări efectuate pînă în prezent în direcția imunizării artificial-active în malarie rezultă următoarele:

— imunitatea cîștigată prin vaccinurile antipaludice menționate pare să fie specifică de specie, conferind protecție față de toate sușele aceleeași specii, indiferent de zona geografică;

— imunitatea este specifică pentru stadiul parazitar din care s-a preparat vaccinul, deși se înregistrează oarecare protecție încrucișată și față de alte stadii;

— imunitatea postvaccinare are o durată de pînă la 5 luni, atunci cînd se folosește vaccinul antisporozoitic, și pînă la 9 luni în cazul vaccinării antimerozoitice; în ambele situații, protecția poate fi prelungită prin doze de rapel.

În stadiul actual, și chiar în perspectiva anilor ce vor urma, vaccinarea antipaludică va continua să reprezinte doar un element adjuvant al luptei antipaludice.

Scanned with OKEN Scanner

Vaccinarea antiluetică

Insuccesele din ultimul timp în prevenirea și controlul răspîndirii sifilisului în lume au redeșteptat interesul pentru imunizare. Într-o primă etapă atenția s-a îndreptat în direcția clarificării mecanismelor imunologice care intervin în infecția luetică, ca și relațiile acestora cu natura tratamentului cu penicilină.

Din observațiile pe om, iepure și maimuțe, a rezultat că infecția cu treponema produce o imunitate care protejează pentru o nouă infecție, dar ea dispare odată cu debarasarea gazdei de agentul infecțios. În acest mod se explică de ce la bolnavul de sifilis netratat apar IgG și IgM, iar după tratamentul cu doze mari de penicilină, IgM, anticorpii treponemospecifici, dispar din serul pacienților în 6—24 de luni de la terminarea tratamentului.

În legătură cu acest aspect, Atwood și Miller (cit. 83) arată că dacă pentru apariția și persistența IgG este necesară prezența limfocitelor specific sensibilizate („memory cells"), pentru producerea IgM care sînt anticorpi specifici, este necesară persistența antigenului.

În baza acestei concepții se poate explica faptul că bolnavii netratați au rezistență față de o reinfecție și, probabil, sînt purtători ai treponemei. Deci după cum arată și Metzger și Smogor (cit. 83), protecția antitreponema este realizată îndeosebi prin mecanisme de imunitate celulară, adică depinde de limfocitele specific sensibilizate, de prezența antigenului.

De aceea, se consideră că vaccinarea trebuie să inducă o imunitate celulară de lungă durată, imunitatea umorală nefiind suficient de protectivă. O asemenea imunizare activă s-ar putea obține numai cu un vaccin viu atenuat, care să includă tulpini de treponema neinfecțioase dar puternic antigenice.

Se presupune că limfocitele încărcate cu antigene conferă organismului o protecție antiinfecțioasă pe o durată de 12 luni, inducînd totodată formarea de IgM. De la descoperirea *Tr. pallidum*, în 1905, s-au făcut numeroase încercări de imunizare. Primele experimente de imunizare activă antitreponemică s-au efectuat pe iepuri. Inocularea cu un produs obținut din ganglioni limfatici care conțin treponeme virulente și netratați cu penicilină, dezvoltă imunitate care se instalează la 3 săptămîni de la inoculare și durează 12 luni. Un rapel la 6 săptămîni după prima inoculare intensifică apariția anticorpilor treponemocizi.

Încercările de a imuniza animalele cu treponeme omorîte prin căldură, antiseptice, ultrasunete etc., au dat rezultate negative. Aceasta pentru că activitatea imunogenă a treponemei depinde de

componente proteice care se distrug prin căldură, enzime proteolitice, antiseptice și stocare prelungită. Lizozimul, penicilina, iradierea cu raze gama și temperaturile joase nu distrug antigenitatea treponemei (145).

Jekel (cit. 145) consideră că imunizarea, chiar cu vaccinuri omorîte, slab imunogene, poate frîna răspîndirea sifilisului dacă s-ar realiza „a sufficiently broad herd immunity".

Utilizînd specii de *Tr. pallidum* apatogene, tratate cu raze gama, Miller a determinat la iepuri o stare de imunitate care a durat peste 1 an de zile, iar Metzger și Smogor, au obținut rezultate similare, utilizînd treponeme omorîte prin temperaturi joase sau cu penicilină (145).

Realizarea unor vaccinuri cu o mai mare eficiență și cu posibilitatea utilizării la om se lovește de faptul că treponemele nu cultivă pe medii de cultură sintetice și nu rezistă pasajelor inerente unor multiplicări pe culturi de țesuturi.

În același timp, obținerea vaccinurilor din trituratele de țesut testicular de iepure infectat, impune asigurarea debarasării de componente tisulare alergizante pentru om, operațiuni care duc însă la pierderea capacității de infecțiozitate a treponemelor.

O contribuție importantă la găsirea unor vaccinuri antiluetice eficiente au adus-o cercetările lui Kunt și Varela, care incă în 1969 au obținut rezultate încurajatoare prin vaccinarea cimpanzeilor cu un vaccin preparat din *Tr. carrateum* care produce o infecție nevenerianâ urmată de imunitate încrucișată, protejînd față de infecția cu *Tr. pallidum*.

Toate rezultatele de pînă acum pledează pentru vaccinurile antitreponema vii atenuate. Ori pînă în prezent nu s-a reușit a se realiza specii de *Tr. pallidum* vii atenuate, apatogene. În plus, pentru prepararea vaccinurilor sînt necesare tulpini proaspete de treponeme, știindu-se că păstrarea îndelungată distruge componentele lor antigenice.

Încercînd să rezolve această problemă, Rathlev (cit. 145) a imaginat tehnici experimentale de conservare a treponemei în țesutul subcutanat al iepurelui și cobaiului.

În ce privește valoarea practică a imunizării pasive datele existente sînt limitate. Evaluarea anticorpilor circulanți specifici se realizează prin testul de imobilizare al treponemei și de absorbție a anticorpilor fluorescenți. Pentru a evidenția valoarea acestui tip de imunitate Turner (cit. 145) a administrat intravenos sau intraperitoneal, la iepuri, infectați cu 1—8 zile înainte, ser sanguin

Scanned with OKEN Scanner

provenit de la alte animale infectate cu treponema în urmă cu 6—18 luni. La animalele inoculate nu au apărut leziuni sifilitice, perioada de incubație s-a prelungit, simptomatologia a fost atenuată, vindecarea s-a obținut mai repede, iar incidența metastazelor a fost cu mult mai redusă decît la martori. În acest mod s-a dovedit că totuși imunitatea umorală postvaccinală joacă un rol important în protecția antiluetică.

Vaccinarea împotriva cariei dentare

Caria dentară este larg răspîndită, interesînd cele mai variate categorii de populație, determinînd o morbiditate epidemică și afectînd starea generală de sănătate a multor milioane de oameni.

Procesul carios are o etiologie multifactorială, incluzînd factori genetici, metabolici, endocrini, de nutriție, de mediu fizic extern, igienico-sanitari și educaționali. La acești factori se adaugă, cu un rol determinant, agenții microbieni, compoziția fluidului gingival, debitul și compoziția salivei, calitatea și integritatea smalțului dentar, frecvența spațiilor retentive interdentare (25, 63, 64, 148, 157).

Dintre numeroasele specii de germeni care pot interveni în colonizarea dentară și degradarea smalțului, un rol particular îl joacă *Streptococcus mutans*.

Valoarea determinantă a factorului infecțios în procesul cariogen este dovedită și de inconstantele succese ale profilaxiei cariei dentare prin mijloace nespecifice, cum sînt dieta, fluorul, igiena cavității bucale, antisepticele, dezinfectantele, antibioticele, germenii antagoniști și enzimele.

Pornindu-se de la stabilirea rolului florei microbiene în procesul de distrucție al smalțului dentar, s-a intuit utilitatea unor vaccinuri „anticarioase".

În vederea evaluării oportunității și eficacității unui vaccin care să protejeze smalțul dentar față de agresiunea bacteriană, s-au efectuat studii privind mecanismele imunologice din lichidul periradicular și din salivă. Astfel s-a stabilit pe maimuța *Rhesus*, că există efecte diferite ale IgG și IgM pe de o parte, și ale IgA secretorii pe de alta, asupra colonizării cu *Streptococcus mutans* (63).

La animalele imunizate, comparativ cu lotul martor, s-a observat o creștere semnificativă a IgG și IgM serice, dar nu și a IgA salivare, cu descreșterea numărului de colonii de *S. mutans* și a incidenței cariilor dentare.

Incidența deosebit de scăzută a cariilor dentare în preajma glandelor salivare ale șobolanilor imunizați este explicată prin faptul că

leucocitele salivare, anticorpii serici și celulele specific sensibilizate pot juca un anumit rol protector. În acest mod se admite că este vorba de interrelația unor mecanisme care antrenează factorii imunitari și alte componente din sînge, salivă și lichidul peridentar (63, 64).

O problemă interesantă care a intrigat la început a fost legată de lipsa răspunsului imunitar la atacul carios natural. Se consideră că doza de *S. mutans* de pe dinți este mică, nu-i este accesibil țesutul limfoid, iar imunogenitatea acestei bacterii este redusă. În plus, bacteriemia frecventă face ca dozele mici de *S. mutans* să inducă toleranța și astfel organismul nu mai răspunde la anticorpi. Într-un număr mic de cazuri s-a putut constata însă apariția unei imunități naturale (64).

În perioada 1969—1975, Bowen și colab. (cit. 63) au experimentat pe maimuța *Macaca fascicularis*, un vaccin corpuscular anti-*Streptococcus mutans*, administrat intravenos, un altul conținînd extracte bacteriene, administrat prin injectări în submucoasa bucală și un al treilea preparat conținînd enzima bacteriană glucoziltransferaza, administrat, de asemenea, în submucoasa bucală.

Protecția, aproape completă, față de carie a fost obținută prin injectarea, în submucoasa bucală, a unui vaccin preparat din extracte bacteriene, cîte 8 injecții în cursul unui an, pentru o perioadă de 3 ani. O astfel de imunizare ar fi indicată la vîrsta de 3—6 luni, înainte de erupția dentinei (63, 64).

Lerner și colab. (63, 64) publică rezultate promițătoare, după imunizarea maimuțelor *Rhesus* cu vaccinuri cu adjuvanți uleioși, injectați în submucoasa bucală sau subcutanat.

Deși în cavitatea bucală se întîlnesc, obișnuit, mai multe serotipuri de *Streptococcus mutans*, înrudite antigenic, s-a stabilit însă că numai 1—2 serotipuri se găsesc mai frecvent și au o capacitate cariogenă deosebită. De aceea se consideră util ca în vaccin să fie incluse, în mod obișnuit, cele două serotipuri frecvent întîlnite în cavitatea bucală.

În mai multe studii experimentale (33, 65, 64) s-a constatat că, în anumite circumstanțe, în afară de *Streptococcus mutans* și alte bacterii pot deveni cariogene, fenomen ce ar putea fi indus și prin imunizările de masă anti- *Streptococcus mutans*. Aceasta constituie una din principalele dificultăți ce va trebui înlăturată.

Cu toate că mecanismele prin care se realizează protecția prin vaccinare nu sînt încă elucidate, se cunoaște că după imunizare scade numărul de *S. mutans* și cantitatea de polizaharide de pe smalțul

dentar al animalelor vaccinate, crescînd în mod semnificativ, cantitatea de anticorpi IgA, IgG și IgM, de complement și numărul de leucocite din lichidul gingival, iar IgA secretorii sînt prezente în salivă (64, 63).

La om s-a evidențiat prezența în mod natural, de anticorpi specifici, de IgG și IgM și un răspuns mediat de celule față de *S. mutans*, determinat de infecția inițiată de placa dentară. IgA salivare pot preveni aderența bacteriilor la suprafața emailului dentar împiedicînd formarea plăcilor cariogenè. Un rol similar este posibil să-l aibă leucocitele și anticorpii serici din salivă și lichidul gingival.

În prezent se apreciază (25, 33, 63, 148, 157) că vaccinarea anticarioasă va deveni o metodă profilactică eficace întrucît inocuitatea vaccinului este suficient de bine dovedită iar administrarea sa prin injecții, mai ales la nivelul submucoasei orale, deși poate fi apreciată ca o intervenție neplăcută, este mult mai agreabilă decît îndelungatele și costisitoarele tratamente dentare, uneori însoțite de insuccese, edentații și variate complicații.

Scanned with OKEN Scanner

SEROPROFILAXIA ŞI IMUNOGLOBULINOPROFILAXIA ÎN BOLILE INFECŢIOASE

Utilizarea profilactică a serurilor eterologe, omologe şi a imunoglobulinelor (Ig) realizează procesul de imunizare pasivă artificială. Imunitatea pasivă naturală o întîlnim la copil care, la naştere, are în serul sanguin aceeaşi concentraţie a IgG ca şi mama, aceasta fiind singura Ig care traversează placenta. IgG, de origine maternă dispare treptat, mai mult în primele trei luni, apoi lent, procesul fiind practic terminat în lunile 6—8 de viaţă. Anticorpii materni asigură o bună protecţie copilului faţă de variate infecţii însă, în acelaşi timp, pot constitui — aşa cum am menţionat deja — o cauză a insuccesului vaccinărilor, mai ales în primele 3 luni de viaţă. Pe lîngă IgG, transmisă transplacentar, sugarul primeşte, prin intermediul laptelui matern şi IgA, IgG şi IgM, care însă, acţionează numai local, la nivelul tubului digestiv.

În practica utilizării serurilor profilactice şi a Ig trebuie să se ţină seama că imunizarea pasivă poate avea efect depresor aupra celei active.

SEROPROFILAXIA

Serurile imune, folosite în scop terapeutic şi profilactic, reprezintă seruri sanguine native, purificate şi concentrate, provenind de la om sau de la animale imunizate, şi conţin anticorpi specifici. Efectele protectoare sînt foarte bune dacă serul se administrează înaintea apariţiei semnelor clinice sau chiar la începutul bolii. Ele conferă protecţie specifică pentru 1—4 săptămîni.

După proveniența lor, serurile pot fi de origine animală (eterologe) sau umană (omologe).

Serurile eterologe

Acestea se clasifică în :

— *seuri antitoxice* şi *antiveninoase*, cu utilizare atît în scop profilactic cît şi curativ, aşa este cazul serului antidifteric, antitetanic, antibotulinic, antiperfringens, antistafilococic, antiveninos ;

— *seruri antimicrobiene* care conţina aglutinine, precipitine, lizine, opsonine, bacteriotropine etc.; sînt mai puţin folosite şi dintre ele amintim serul antimeningococic, antipneumococic etc.;

— *seruri antitoxice-antimicrobiene*, grupare reprezentată de serul antiscarlatinos, antigangrenos polivalent, antidizenteric polivalent, anticărbunos;

— *seruri antivirale*, cu o utilizare mai limitată; între acestea se încadrează serul antirabic, antiencefalitic, antirujeolos, antigripal, ultimele două fiind din ce în ce mai rar utilizate.

Serurile eterologe se obţin, în general, pe cai hiperimunizaţi cu unul sau mai multe antigene (corpi microbieni, toxine, anatoxine).

Pentru obţinerea de seruri purificate şi concentrate se folosesc metode prin care se îndepărtează o parte din globulinele care nu au acţiune terapeutică; în acest fel bogăţia în anticorpi creşte de 5 ori/ml.

Serurile imune eterologe se administrează, de regulă, în scop preventiv, pe cale subcutană; au avantajul că se pot obţine în cantităţi mari şi nu transmit virusul hepatitei B; prezintă însă inconvenientul că la administrări repetate, uneori chiar la prima inoculare, pot provoca accidente serice.

Principalele seruri eterologe utilizate în scop profilactic

Serul antitetanic. Este un ser antitoxic obţinut din serul sanguin al cailor imunizaţi cu anatoxină tetanică. Se poate prezenta ca ser brut sau ser purificat, ceea ce asigură şi o concentrare mai mare a anticorpilor. Serul este titrat în unităţi internaţionale (u. i.).

Prevenirea tetanosului cu ser se practică în cazul persoanelor cu plăgi potenţial tetanigene şi care nu au fost vaccinate anterior.

Serul antidifteric este un ser antitoxic obţinut din serul sanguin al cailor imunizaţi prin inoculări repetate de anatoxină sau toxină difterică. Serul poate fi brut sau filtrat şi purificat. Serul purificat şi concentrat este mai bogat în anticorpi decît cel brut; este titrat în unităţi internaţionale. Se foloseşte în prevenirea şi tratamentul difteriei. Raritatea difteriei-boală, datorită vaccinărilor antidifterice sistematice, la vîrsta copilăriei, a dus la pierderea „reflexului de seroterapie precoce".

Serul antigangrenos. Este un ser preparat pe cai imunizaţi faţă de toxinele bacteriilor mai frecvent incriminate în producerea fenomenelor de infecţie şi necroză (*Welchia perfringens, Cl. septicum, Cl. oedematiens, Cl. histolyticum*). Se folosesc seruri polivalente, brute sau purificate. Serurile monovalente sînt mai rar întrebuinţate.

Scanned with OKEN Scanner

Profilactic, serul antigangrenos este aplicat în traumatisme grave, perforații intestinale, apendicite grave, septicemii *postabortum*.

Serul monovalent antiperfringens este indicat în avorturi septice, complicații după intervenții chirurgicale sau în infecțiile după administrări de medicamente pe cale injectabilă.

Serul antirabic. Utilizarea serului antirabic urmărește protecția subiectului mușcat pînă apar anticorpii postvaccinali. Anticorpii serici inoculați imediat după contractarea plăgii mușcate trebuie să neutralizeze virusul înainte de angajarea sa în țesutul nervos.

Indicațiile majore ale serului sînt : mușcăturile multiple de lup, șacal sau mușcături în apropierea extremității cefalice, la față sau la degete. Doza indicată este de 0,25—0,50 ml/kilocorp, injectată pe cale intramusculară, în multiple înțepături, pentru a favoriza o rapidă rezorbție a serului. În cazuri grave se vor efectua infiltrații cu ser în țesuturile din jurul plăgii. Pentru a evita reacțiile de hipersensibilizare se va injecta inițial 0,1 ml ser intradermic. În caz de reacție locală, se va utiliza metoda de desensibilizare Besredka. După 24 de ore de la administrarea serului antirabic se începe vaccinarea antirabică.

Serul antibotulinic se obține de la cai imunizați cu anatoxină botulinică provenită din toxina bacilului *Clostridium botulinum*, cu tipurile A, B, C, D, E. Serul este, fie monovalent, fie bivalent A+B. Administrarea serului la bolnavi sau suspecți se va face cît mai precoce, pe cale subcutană sau intramusculară, după o prealabilă desensibilizare tip Besredka. La ser se va asocia anatoxina botulinică.

Serul anticărbunos. Se obține de la cai imunizați cu culturi de *B. anthracis*. Se recomandă utilizarea sa în cazurile de antrax care se asociază cu fenomene toxice, în ciuda antibioticoterapiei ; efectele sînt spectaculoase dacă serul este aplicat precoce. În aceste cazuri se injectează subcutanat cîte 60 ml ser zilnic, inclusiv cîteva zile după amendarea fenomenelor clinice. Injectarea serului va fi precedată de desensibilizarea de tip Besredka.

Serurile omologe

Acestea sînt seruri umane obținute din sîngele unor persoane care au trecut prin boală (seruri de convalescent) sau au fost vaccinate (seruri hiperimune). Ele au o utilizare limitată întrucît se obțin greu, în cantități mici, conțin anticorpi la titruri variabile, în general la un nivel scăzut, și pot transmite virusul hepatitei B. În această categorie intră serul de convalescent, serul de adult și serul hiperimun.

Scanned with OKEN Scanner

IMUNOGLOBULINOPROFILAXIA

În ultimele decenii, utilizarea imunoglobulinelor s-a extins considerabil, cu toate progresele înregistrate în imunizarea activă prin realizarea de vaccinuri eficiente.

Pentru preparatele obținute din amestecul de plasmă de la persoane normale, se folosește termenul de „Ig umane normale" sau „standard" iar pentru cele obținute din ser de convalescent sau de la persoane imunizate în mod special în acest scop, se utilizează termenul de „Ig umane anti ...", urmat de numele antigenului corespunzător sau „Ig umane specifice".

Resursele limitate de material brut pentru obținerea de Ig umane și cu cantitate relativ scăzută de anticorpi, au îndreptat atenția spre obținerea Ig eterologe, preparate din serul animalelor hiperimunizate : „Ig animale specifice".

În ceea ce privește *mecanismul de acțiune a Ig*, acesta are la bază, în primul rînd, imunizarea pasivă datorită anticorpilor pe care îi conțin. Pe de altă parte, însă există indicații că preparatul introdus în organism contribuie la mobilizarea gamaglobulinelor din țesuturi, constituind astfel un biostimulator al forțelor protectoare naturale ale organismului.

Ig umane normale pot fi obținute din stocuri de plasmă perimată, din sînge prelevat în mod sistematic, cu ocazia recoltărilor curente de la donatori, în serviciile de transfuzii, și din sînge placentar, în care anticorpii sînt în cantități relativ identice cu cele din sîngele circulant respectiv.

În general, s-a constatat că în serul multor persoane există o gamă de anticorpi față de bolile circulante pe teritoriul respectiv, ceea ce impune prepararea loturilor de Ig din serurile unui număr cît mai mare de donatori (1 000 persoane). S-au scos în evidență deosebirile dintre diferitele loturi de Ig în ceea ce privește conținutul lor în anticorpi. Din acest motiv se propune triajul loturilor de Ig umane normale din punct de vedere al conținutului lor în anticorpi și folosirea lor diferențiată. Ig umane normale conțin concomitent anticorpi față de mai mulți agenți patogeni. Este de dorit separarea diferiților anticorpi prezenți în plasma umană normală, prin procedee bazate pe principiul de absorbție al anticorpilor pe antigenul specific fixat pe suporturi inerte și evoluția lor consecutivă.

Ig umane specifice. Pot fi preparate din plasma de convalescent, care constituie o sursă limitată de Ig specifice, din plasma de la donatori vaccinați, și din sînge placentar provenit de la femei vaccinate.

Scanned with OKEN Scanner

Ig animale specifice. Se prepară din serul animalelor hiperimunizate. Pentru evitarea reacțiilor de hipersensibilizare se preferă Ig umane care au și o durată mai mare de menținere a anticorpilor în sîngele circulant.

Sînt utilizate, în general, trei tehnici de preparare a Ig:

1. procedeul cu etanol la temperaturi joase, după metoda Kohn;
2. procedeul cu eter;
3. precipitarea cu sulfat de amoniu.

Necesitatea de a asigura ca produsul final să fie lipsit de virusul hepatitei virale, constituie principalul obstacol în aplicarea diferitelor metode de preparare a Ig. Au fost obținute Ig liofilizate, care își păstrează un timp îndelungat proprietățile biologice.

Utilizarea imunoglobulinelor în infecții bacteriene

În tabelul XVI sînt prezentate rezultatele ce se pot obține prin administrarea Ig în infecții bacteriene și virale.

TABELUL XVI

Eficacitatea profilactică a imunoglobulinelor în bolile infecțioase, bacteriene și virale

Boala	Ig umane standard	Ig umane specifice	Ig animale specifice
INFECȚII BACTERIENE			
Scarlatina	+		
Tusea convulsivă	±	+	±
Difterie		+	
Tetanos		+	
Leptospiroze		+	
INFECȚII VIRALE			
Rujeola	+	+	
Rubeola		±	
Variola		+	
Vaccina			±
Varicela	±	±	
Herpes	±		
Rabie		+	
Gripă	±	±	
Adenoviroze	±		
Parotidita epidemică	±	+	
Poliomielita	±	+	
Encefalita de căpușe		+	+
Hepatita virală A	±	+	
Hepatita virală B	±	+	
Hepatita virală C	±		

Se remarcă, în general, relativa lor valoare protectoare.

În *tusea convulsivă* au fost experimentate Ig preparate din plasma sanguină sau placentară normală, plasmă de convalescent, de la donatori vaccinați sau animale hiperimunizate, Se obțin rezultate favorabile profilactice la copiii contacți, atunci cînd se utilizează Ig antipertussis preparate din plasma donatorilor vaccinați.

Indicațiile imunoglobulinoprofilaxiei în *difterie* sînt limitate numai la situații epidemiologice speciale. Ca sursă de Ig antidifterice se apelează la plasma donatorilor vaccinați, preparatul obținut fiind de 1 000—3 000 de ori mai activ față de serul nativ antidifteric.

În profilaxia specifică a *tetanosului*, imunoglobulina antitetanică umană este utilizată cu rezultate bune, înlăturîndu-se astfel apariția manifestărilor morbide postserice. Doza profilactică variază între 250 și 400—900 u.i. Se înregistrează o persistență mult mai mare în organism a imunoglobulinei antitetanice decît a serului eterolog, cel puțin 30—60 de ziie, în loc de 15 zile.

Dintre zoonozele bacteriene, rezultate profilactice mai bune prin administrarea Ig specifice se obțin în *leptospiroze* (imunoglobuline preparate din ser de convalescent).

Pentru *botulism*, se consideră că trebuie încurajate încercările de preparare a Ig specifice.

În concluzie, studiile privind utilizarea profilactică a Ig în infecțiile bacteriene, cu excepția tetanosului, nu sînt întru totul concludente, ceea ce impune continuarea cercetărilor în acest domeniu.

Utilizarea imunoglobulinelor în bolile virale

În bolile virale imunoglobulinoprofilaxia continuă să rămînă în actualitate, atîta timp cît alte mijloace profilactice (vaccinuri, chimioprofilactice) lipsesc sau sînt limitate ca posibilitate de utilizare.

S-a stabilit, în mod cert, eficacitatea Ig pentru un număr de boli virale ca rujeola, parotidita epidemică, rubeola, hepatitele virale etc. (tabelul XVI) cu condiția de a fi administrate cît mai curînd după contactul infectant.

În *rujeolă*, Ig umane au înlocuit utilizarea serului de convalescent iar la rîndul lor acestea tind să fie înlocuite cu vaccinul rujeolic. Ca surse de Ig se utilizează plasma sanguină de la adulți, sau sînge placentar. OMS recomandă ca titrul anticorpilor să fie exprimat în unități internaționale (70—300 UI/ml). La cea de a doua Consfătuire europeană de la Lyon, asupra standardizării preparatelor biologice, s-a recomandat doza de 0,3—0,4 ml/kilocorp, profilaxia fiind indicată în special la sugari în vîrstă de peste 3 luni.

Scanned with OKEN Scanner

Durata eficacității Ig umane este de 3—4 săptămîni, asemănătoare oricărei imunizări pasive, după care organismul redevine receptiv. În 1966, OMS a recomandat folosirea dozei de 0,04 ml/kilocorp care nu suprimă boala, ci determină o formă clinică atenuată, dînd astfel posibilitate organismului de a se imuniza activ.

Profilaxia cu Ig în *rubeolă* este impusă de riscurile malformațiilor pe care le poate contracta fetusul în cazul îmbolnăvirii gravidei în primele 4 luni de sarcină. Rezultatele efectului protector al Ig în infecția rubeolică sînt însă contradictorii, fiind necesare, pentru imunizare doze mari de Ig standard (20 ml în primele 3—5 zile care urmează contactului infectant). Realizarea vaccinului rubeolic constituie un deosebit progres care suplinește, printre altele, insuficiența protectoare a imunoglobulinelor.

În *variolă*, Ig sînt recomandate profilactic numai în anumite situații epidemiologice — la persoane cu contraindicații pentru vaccinare antivariolică și la contacții nevaccinați, depistați tardiv în cursul perioadei de incubație — avînd ca rezultat suprimarea sau modificarea favorabilă a evoluției bolii.

Ca sursă de Ig umane antivariolice poate fi utilizată plasma de la persoane vaccinate antivariolic, doza recomandată fiind 0,5—1 ml/kilocorp, în mai multe injecții intramusculare în 24 de ore.

Se preferă imunoglobulinele specifice antivaccina care se administrează în doză de 0,3 ml kilocorp la contacții care au fost depistați tardiv de la data expunerii (au trecut mai mult de 7 zile) și la contacții cu sisteme imunologice compromise : boli ale sistemului reticuloendotelial, tratament cu steroizi sau imunodepresive.

De asemenea, acestea sînt folosite și în profilaxia complicațiilor postvaccinale : vaccina generalizată, eczeme și encefalita postvaccinală.

În *varicelă*, protejarea cu Ig umane standard, sau mai bine cu Ig umane specifice, (0,2—0,3 ml/kilocorp) preparate din serul donatorilor convalescenți de zona zoster, este indicată pentru copiii receptivi de vîrstă mică, (0—2 ani) contacți, care sufăr de boli de nutriție, carențiale, agamaglobulinemie, leucemie, precum și de boli infecțioase acute sau cronice. Administrarea Ig trebuie făcută în primele 1—3 zile de la data contactului infectant. În cazul Ig standard efectul protector nu este suficient de satisfăcător, chiar dacă se utilizează doze de 1 ml/kilocorp. Nu se preîntîmpină întotdeauna infecția ci se modifică evoluția bolii.

Ig se folosesc și în profilaxia *herpesului*, îndeosebi în cazurile recidivante, cu localizări multiple. Se administrează, pe cale intra-

Scanned with OKEN Scanner

musculară, cîte 3 fiole odată, la interval de 4—5 zile, timp de 2—3 săptămîni. Conferă imunitate pe o durată de 2—3 săptămîni.

Ig umane, specifice antirabice (IGUSAR) obținute din sîngele persoanelor vaccinate antirabic, sînt deosebit de utile în profilaxia *rabiei*, la indivizii care au suferit mușcături grave de animale turbate, scutind pacientul de neajunsurile și riscurile legate de folosirea serului antirabic eterolog.

Doza : 20 UI/kilocorp sau 15—20 ml, în raport de vîrstă și greutate. Modul de administrare este același ca și în cazul serului antirabic, prin infiltrații la locul mușcăturii și injecții intramusculare în primele 24—72 de ore de la mușcătură. Se recomandă și aplicarea locală, în plagă, de Ig liofilizate, sub formă de pulbere.

În profilaxia *gripei*, Ig standard au o valoare relativă.

În ceea ce privește *parotidita epidemică*, Ig umane normale, dar mai ales cele preparate din plasma donatorilor imunizați artificial sau din plasma de convalescent, se folosesc în scop profilactic în primele 3—4 zile ale perioadei de incubație. Doza : 0,2—0,3 ml/kilocorp. Administrarea unor doze mari de Ig (20 ml) conferă o protecție netă contra orhitei urliene, cu condiția aplicării cît mai rapide după debutul bolii.

În profilaxia *poliomielitei*, vaccinarea joacă rol fundamental. Există, totuși, unele cazuri în care este necesar să se recurgă la profilaxia cu Ig : femei gravide expuse la forme paralitice severe, copiii și tinerii din mediul epidemic, după tonsilectomie, personalul din laboratoare, în cazul unei contaminări accidentale. Se utilizează Ig umane normale sau Ig umane antipoliomielitice, obținute din sîngele donatorilor vaccinați, în cantitate de 0,5 ml/kilocorp, în primele 5—7 zile de la contactul infectant.

Imunoglobulinele antiencefalitice, preparate din ser de cal hiperimunizat, dar mai ales Ig umane specifice, conferă, în cazul *encefalitei de căpușe*, o bună protecție, cu condiția ca acestea să fie folosite înainte sau în primele trei zile de la contactul infectant (mușcătura de căpușe, infecții accidentale de laborator).

În ceea ce privește eficiența imunoglobulinelor în prevenția *hepatitelor virale*, aceasta a fost redată în capitolul VI fiind prezentate pe larg posibilitățile actuale și limitele acestui gen de profilaxie.

În concluzie, imunoglobulinoprofilaxia în bolile virale înregistrează valori inegale de la un gen de infecție la altul, elementul de prevenție dominant, în prezent sau în perspectivă, rămînînd vaccinoprofilaxia.

Scanned with OKEN Scanner

CHIMIOPROFILAXIA ÎN BOLILE INFECȚIOASE

În bolile infecțioase, chimioprofilaxia reprezintă unul din elementele adjuvante din ansamblul măsurilor antiepidemice generale și specifice privind protecția persoanelor receptive ; ea trebuie utilizată cu mult discernămînt, după o atentă evaluare a situațiilor clinico-epidemiologice (122).

Aplicarea în masă a chimioprofilaxiei constituie un act de responsabilitate medico-socială, avîndu-se în vedere următoarele aspecte negative :

— selectarea de microorganisme farmacorezistente și transmiterea de factori R ;
— dismicrobisme intestinale ;
— efecte toxice, alergice ;
— implicații economice.

Indicații :

— boli cu mare gravitate (complicații și letalitate ridicată) și potențialitate largă de răspîndire în masa populației (ex. variola, holera, pesta, infecții streptococice, sifilis, tuberculoză) ;

— profilaxia complicațiilor tardive, nesupurative, ale infecțiilor cu streptococi betahemolitici grup A (RAA, CR, GNA) ; prevenirea recăderilor în RAA ;

— protecția, pe timp limitat, a unor categorii de persoane în cazul deplasărilor acestora în zone cu risc epidemiologic crescut (ex. zone endemice de malarie) ;

— infecții accidentale de laborator sau infecții naturale la unele categorii de populație cu risc profesional (ex. leptospiroze, rickettsioze, ornitoză) ;

— profilaxia, de scurtă durată, față de o infecție bacteriană supraadăugată la categorii de persoane deficitare : copii tarați, bătrîni, cardiaci, renali, diabetici, bronșitici etc. ;

— intervenții pe focare septice, la purtători de leziuni valvulare cardiace ;

— pregătire preoperatorie ;

— operații laborioase, cu mare risc de infecție ;

Scanned with OKEN Scanner

— la persoane iradiate sau tratate cu imunodepresive;
— în unele boli de sînge (agranulocitoză, pancitopenii).

Redăm, în tabelul XVII, principalele indicații referitoare la administrarea profilactică a antibioticelor și chimioterapicelor în diverse infecții iar în tabelul XVIII posibilitățile de asanare a purtătorilor de germeni în infecțiile bacteriene*).

Chimioprofilaxia în infecțiile bacteriene

Prin aplicarea antibioticelor și chimioterapicelor se obțin rezultate favorabile în debarasarea purtătorilor nazofaringieni de streptococ betahemolitic grup A, *Corynebacterium diphteriae*, *Neisseria meningitidis*, precum și în asanarea purtătorilor convalescenți — excretori intestinali — de *Vibrio cholerae*, biotipul *eltor* și *S. typhi*. În cazul purtătorilor cronici de *S. typhi*, debarasarea prin chimioterapie de acest microorganism este inconstantă; de aici necesitatea, în unele circumstanțe, de a se asocia și alte proceduri, ca de ex. intervenții chirurgicale (colecistectomie+chimioterapie).

În dizenteria bacilară, sterilizarea purtătorilor cu chimioterapice sau antibiotice are indicații relative iar în cazul purtătorilor de salmonele cu patogenitate slabă, aceasta este contraindicată. Este de asemenea discutată valoarea intervenției chimioterapiei în cazul purtătorilor de bacterii potențial patogene (stafilococ, bacterii gram-negativ).

Agenți antivirali utilizați în scop profilactic

Multitudinea de virusuri implicate în patologia infecțioasă de largă răspîndire, a stimulat — în afară de elaborarea unor produse biologice cu acțiune specifică, în speță vaccinuri și imunoglobuline — și cercetări în domeniul chimioterapiei antivirale. Astfel, în ultimele decenii, au fost sintetizați o multitudine de agenți antivirali dar numai un număr foarte redus dintre aceștia au putut fi reținuți pentru uzul clinic la om, fie în scop terapeutic, fie profilactic (49, 108) (tabelul XIX)

Mecanismul de acțiune al medicamentelor antivirale poate fi schematizat astfel:

— fixarea de virion la receptorii celulari specifici;

*) Purtătorii de germeni sînt indivizi sănătoși sau aparent sănătoși care adăpostesc în organismul lor și elimină în mod continuu sau intermitent, agentul patogen în mediul extern, prin fecale, urină, secreții nazofaringiene. Se deosebesc: purtători (excretori) foști bolnavi, eliminatori temporari — (în convalescență) — sau de lungă durată (purtători cronici), precum și purtători sănătoși sau purtători de contact (ocazionali) care găzduiesc și excretă agentul patogen 1—3 săptămîni.

— transcrierea ARN mesager viral precoce prin transcriptaza virionului ;

— translația în proteinele precoce prin ARN mesager viral ;

— replicarea acidului nucleic viral prin polimeraze codificate de către virus ;

— clivajul proteinelor după translație, apoi asamblarea virionului ;

— reglarea expresiei fenotipice a genelor virale.

Îm cele ce urmează ne vom referi, exclusiv, la descrierea agenților antivirali comercializați pînă în prezent și care s-au demonstrat a avea acțiune profilactică.

Amantadina (1—adamantamină hidroclorică) este o amină de sinteză foarte stabilă. Rapid absorbită după administrare bucală este excretată, în mare parte. prin urină. Preparatul comercial este cunoscut sub denumirea de Symmetrel.

Are activitate *in vivo* și *in vitro* asupra virusurilor paragripal și rubeolic.

Acționează ca inhibitor care ar împiedeca sau ar întîrzia pătrunderea virusului în celulă (interferează cu faza precoce a interacțiunii virus-membrană celulară). Se pare să ar avea rol în procesul de decapsidare și de eliberare de ARN viral.

Utilizată în infecția experimentală și naturală cu virus gripal A, amantadina conferă o protecție în jur de 60%, cu condiția de a fi administrată înainte de expunerea la infecție și apoi în tot timpul perioadei de expunere. Practic, se impune ca acest agent antiviral să fie folosit — în doză de 200 mg/zi, într-o singură priză sau fracționat, în două prize, pe cale orală, din momentul cînd într-o colectivitate izbucnește o epidemie de gripă A și apoi o perioadă de cel puțin 2 săptămîni, deoarece preotecția dispare dacă se întrerupe chimioprofilaxia.

Amantadina reduce cu cel puțin 50% morbiditatea prin gripa A, în raport cu grupul martor.

Severitatea bolii și durata febrei este, de asemenea, favorabil influențată. Posibilitatea de a izola virusul gripal se realizează mult mai rar iar indicele de seroconversie este mai scăzut.

Efecte secundare : insomnie, edem maleolar, hipotensiune ortostatică, nervozitate, ataxie, anorexie, grețuri, vărsături, tremurături, insuficiență cardiacă, halucinații, sentiment de detașare. Dozele mari provoacă convulsii.

Din cauza efectelor secundare, acest agent antiviral trebuie folosit cu prudență. Nu se va administra la bolnavii cu epilepsie

Scanned with OKEN Scanner

sau cu ulcer gastroduodenal. Bolnavii în vîrstă, cu ateroscleroză cerebrală sau cei cu tulburări cardiovasculare, hepatice, bolnavii cu eczeme sau tare psihice, vor fi atent supravegheați.

În ultimii ani au fost realizați noi derivați de amantadină, ca de ex. rimantadina, cu activitate antivirală superioară amantadinei, ciclooctil amina, cu spectru antiviral mai larg, un alt derivat eficient atît în gripa cu virus A cît și în gripa cu virus B, ca și un polimer de rimantadină, cu un succedaneu de plasmă care întîrzie excreția.

Ribavirina (Virazol) este un nucleotid de sinteză, 1-β-D-ribofuranosil-1,2,4-triazol-3-carboxamidă) analog guanozinei, cu efect evident în profilaxia gripei B și îndoielnic în gripa A, în administrare orală, cîte 200 mg la interval de 8 ore. Are in spectru de activitate larg în culturi de țesuturi infectate față de cel puțin 16 virusuri ADN și ARN. Este comercializat în țări din America Latină.

Inosiplex sau *isoprinosina* este un chimioterapic antiviral, cu acțiune față de virusul gripal A și rinovirusuri.

Metisazona (Marboran) sau N-metilisatin-β-tiosemicarbazonă, și-a găsit aplicare în prevenirea variolei la contacți, ca și în tratamentul alastrimului, eczemei vaccinatum, vaccinei gangrenoase sau a vaccinei generalizate. Se administrează cîte 40 mg/kg corp/zi, pe cale orală.

Interesul pentru uzilizarea profilactică a metisazonei a scăzut mult, ca urmare a dispariției variolei de pe glob.

În concluzie, din nenumăratele substanțe antivirale sintetizate în ultimii ani numai cîteva au intrat în uzul clinic : idoxuridina și adenozin-arabinozida și-au găsit aplicare în tratamentul cheratitei cu herpes virus simplex, amantadina și derivații săi în profilaxia gripei A, ribavirina în profilaxia gripei B și inoxiplexul (Isoprinosina) în infecții cu rinovirusuri, iar metisazona cu agent chimioprofilactic în variolă și cu efect terapeutic în variolă și vaccină.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL XVIII

Indicații privind administrarea profilactică a antibioticelor și chimioterapicelor în diverse infecții

Denumirea infecției	Substanța antimicrobiană	Indicații	Rezultate	Observații
1	2	3	4	5
Infecții cu streptococ betahemolitic grup A	Penicilina (V, G, benzatin-penicilină)	Profilaxia complicațiilor tardive nesupurative (RAA, GNA, CR) Prevenirea recăderilor în RAA.	+++	Profilaxie de masă, numai la indicații epidemiologice și limitată în timp la grupe de populație (colectivități) cu risc crescut.
Infecții cu meningococ	Penicilină (orală, injectabilă) Minociclina Rifampicina Sulfamide	Profilaxia contacților (familii, colectivități) și a unor categorii de populație cu risc crescut: recruți, marinari de pe submarine, personal medical.	+++	Riscuri: selecția de tulpini sulfamido-rezistente: accidente toxicodermice postsulfamidice.
Difterie	Eritromicină, Tetraciclină, Penicilina G	Profilaxia contacților receptivi (Schick pozitivi).	+++	
Tuse convulsivă	Ampicilină, Cloramfenicol, Tetraciclină	Profilaxia contacților (copii mici).	++	Indicată rareori.
Dizenterie bacteriană	Tetraciclină, Neomicină, Colimicină, Sulfamide,	Excepțional la contacți, în anumite situații epidemiologice și pe loturi mici.	++	Alegerea substanței antimicrobiene în funcție de chimiosensibilitatea tulpinilor izolate în focar Riscuri: selecția de tulpini farmaco-rezistente.
Holera	Tetraciclină, Sulfamide cu acțiune ultra prelungită (Fanasil Longum) Cotrimoxazol	Contacții din focare, excepțional profilaxie de masă.	++	Riscuri: selecția de tulpini farmacorezistente. Dismicrobisme intestinale.

Scanned with OKEN Scanner

1	2	3	4	5
Febra tifoidă	Cloramfenicol	Infecții de laborator, rareori la contacții din focare, neimunizați antitifoidic.	++	
Pesta	Sulfamide (de preferință cu acțiune prelungită). Tetraciclină, Streptomicină, Cloramfenicol	Contacții din focare, infecții de laborator ; rareori profilaxie de masă pînă la instalarea imunității conferită prin vaccinare.	++	
Tularemie	Streptomicină	Infecții de laborator.	++	
Leptospiroze	Penicilină, Tetraciclină	Infecții accidentale de laborator și infecții naturale (risc profesional).	++	
Tuberculoză	HIN	Categorii de populație cu risc crescut de îmbolnăvire sau reactivare : copii anergici și alergici din focare, pneumoconiotici, diabetici, leziuni minime etc.	++	Rezultate bune, cu condiția unei atente supravegheri a administrării chimioterapicului.
Lepră	Dapsona (DDS) Acetodapsonă (DADDS)	Contacți.	+	Protecție într-o proporție de 50%, limitată în timp.
Lues	Penicilină	Tratamentul contacților asimptomatici (tratament „epidemiologic")	++	Tratament precoce, cu doze mari. Observații prelungite.
Chlamidioze Limfogranulomatoză inguinală Trahom Ornitoză	Tetraciclină	Contacți siguri în focar, infecții accidentale de laborator.	++	
Rickettsioze	Tetraciclină	Protecția personalului de laborator, infecții accidentale, contacții din focare	++	Profilaxie „în fereastră" la contacți.
Variolă	Metisazona (Marboran)	Contacții din focare, curînd după contactul infectant.	++	Protecție inferioară vaccinării și imunoglobulinelor antivaccinale. Provoacă fenomene secundare

Scanned with OKEN Scanner

1	2	3	4	5
Gripă	Adamantina (Amantadina)	În epidemii cu virus gripal A.	++	Administrare înainte de contactul infectant. Fenomene secundare.
Malarie	Fansidar (pirimetamină + sulfadoxină)	În zone endemice.	++	
Toxoplasmoză	Pirimetamină + Cotrimoxazol	În situații epidemiologice speciale.	+	
Amibiază	Metronidazol	Idem.	+	
Pneumocistoză	Cotrimoxazol	Idem.	++	

TABELUL XVIII

Posibilități de asanare a purtătorilor de germeni în infecții bacteriene

Denumirea infecției	Categorii de purtători	Posibilități de asanare				
		Debarasare spontană	Intervenții chirurgicale	Chimioterapie		
				Substanțe antimicrobiene recomandate	Durata tratamentului	Observații
1	2	3	4	5	6	7
Infecții respiratorii						
Infecții cu streptococi betahemolitici grup A	Purtători sănătoși. Purtători convalescenți. Purtători cronici.	Da	Extirparea focarului de infecție	Penicilină V, Benzatinpenicilină.	6 zile	La indicații epidemiologice. Convalescenți scarlatină.

Scanned with OKEN Scanner

1	2	3	4	5	6	7
Difterie	Purtători sănătoși. Purtători convalescenți.			Eritromicină	5—6 zile	La indicații epidemiologice
Infecții meningococice	Purtători sănătoși. Purtători convalescenți.	Da		Sulfamide Penicilină Rifampicină	3 zile	La indicații epidemiologice
			Infecții intestinale			
Febra tifoidă	Purtători sănătoși.	Da		Ampicilină kanamicină. Septrin, penicilină G (în doze masive).	45—90 zile	
	Purtători convalescenți.	Da				
	Purtători cronici.		Extirparea focarului de infecție			Rezultate bune, colecistectomie + chimioterapie (septrin, ampicilină, penicilină G doze masive).
Dizenteria bacilară	Purtători sănătoși. Purtători convalescenți. Purtători cronici.	Da		Tetraciclină, neomicină, polimixină B, colimicină, kanamicină, furazolidon.	5 zile	Inconvenientele chimioterapiei: efecte secundare. Numai la indicații clinico-epidemiologice și în funcție de antibiogramă.
Salmoneloze	Purtători sănătoși.	Da	Extirparea focarului de infecție.	Chimioterapia în general contraindicată în infecții sistemice.		Folosirea antibioticelor prelungește starea de purtător, creează dismicrobisme intestinale, favorizează transferul de factori R.
	Purtători convalescenți.	Da				
	Purtători cronici (rar).					

Scanned with OKEN Scanner

1	2	3	4	5	6	7
			Infecții cu bacterii condiționat patogene			
Infecții stafilococice	Purtători sănătoși (deseori temporari). Purtători convalescenți. Purtători cronici.	Da Da	Extirparea eventualelor focare de infecție.	Neomicină Bacitracină (aplicații locale)		Rezultate relative. Reinfecții posibile în mediul de spital. Selecția de tulpini rezistente.
Infecții cu bacterii gram negativ, condiționat patogene (*Klebsiella, Proteus, E. coli, Pseudomonas*)	Purtători sănătoși. Purtători convalescenți.	Da Da		În general se contraindică utilizarea chimioterapicelor chiar în cazul purtătorilor de tulpini enteropatogene de *E. coli*.		

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL XIX

Principalii agenți antivirali cu efect profilactic sau terapeutic intrați în uz clinic sau în curs de experimentare

Denumirea	Posologie	Acțiune—Indicații
Amantadina HCl (Symmetrel) și derivații săi :	100 mg de 2 ori pe zi, oral.	Profilaxia gripei A ; posibil efect terapeutic.
Rimantadina HCl		Activitate antivirală superioară Amantadinei HCl.
Ciclooctilamina HCl		Spectru antiviral mai larg decît Amantadina.
Ribavirina (Virazol)	200 mg la interval de 8 ore, oral	Profilaxia gripei A (?) și B, infecții herpetice cutanate rujeola.
Acidul oxolonic	250 mg de 4 ori pe zi, oral	Infecții cauzate de rinovirusuri.
Inosiplex (Isoprinosina)		Idem
Metisazona (Marboran)	40 mg/kg corp/zi oral	Profilaxia variolei ; tratamentului alastrimului, tramentul eczemei vaccinatum, vaccinei gangrenoase și vaccinei generalizate.
Tromantadina HCl	Aplicații locale	Activitate antivirală în infecția herpetică.
Idoxuridina (IDU) 5-iodo-2' deoxiuridina (Stoxil, Herplex, Dendrid, (Iduviran)	Aplicații locale soluție 0,1% și unguent oftalmic 0,5%	Terapia topică a cheratitei superficiale datorită infecției cu Herpes virus simplex.
Trifluorotimidina 5-trifluorometil-2' deoxiuridina	Aplicații locale	Aceleași ca și IDU.
Adenozin-arabinozida (Vidarabina) Adenin-arabinozida	Aplicații locale în infecții rezistente la IDU 10—15 mg/kg corp/zi intravenos	Aceleași ca și IDU, în plus terapia sistemică a herpesului simplu diseminat și encefalitei herpetice sau în cursul zonei zoster. Efect profilactic (contacți herpes).
Citarabina Cytarabina ara-C		Infecții cu Herpes virus simplex, efecte terapeutice și profilactice (contacți). Agent anticancerigen.
Levamisol		Tratamentul infecției herpetice.

SISTEMUL INTERFERON

Interferonul, substanță naturală elaborată de celule, ca răspuns la agresiunea virusurilor, a fost descoperit în anul 1957 de către Isaacs și Lindenmann, cu speranța că acesta va deveni curînd un produs de mare aplicabilitate (139). De atunci au trecut 23 de ani și rezultatele de început nu au fost pe măsura așteptărilor. Recent însă, progresele realizate în acest domeniu alimentează din nou flacăra speranței (8, 154).

Interferonul — sau mai corect interferonii — sînt proteine mici capabile să inhibe multiplicarea virusurilor animale ; ei sînt eliberați după inducția corespunzătoare în celule de specii animale. Informația genetică care guvernează producerea de interferoni, ca și aceea a proteinelor indispensabile acțiunii lor, se găsește situată în genomul celular.

Interferonii sînt glicoproteine ce pot fi conservate timp îndelungat, în stare congelată la —20°C ; sînt inactivate rapid la 56°C.

Activitatea specifică a interferonilor puri este foarte ridicată, mergînd de la 10^{-9}—10^{-10} unități/mg proteină.

Efectul antiviral al interferonilor se exercită în mod obișnuit asupra speciilor animale care le-a produs. Interferonii inhibă replicarea unui număr mare de virusuri ADN și ARN.

Alte efecte :

— diminuarea multiplicării celulare și inhibarea creșterii tumorale ;

— inhibarea multiplicării unor microorganisme intracelulare (rickettsii, protozoare) ;

— modificarea sensibilității celulelor la toxine și hormoni ;

— inhibarea formării anticorpilor circulanți, ca și a imunității mediată de celule ;

— eventualul rol în reglarea sistemului imunitar.

Se consideră că locul primordial de acțiune al interferonului ar fi membrana celulară, molecula de interferon reacționînd cu celula prin intermediul unui sistem de receptori specifici.

Utilizarea interferonului pe scară largă nu a putut fi realizată din cauza cantităților limitate și, implicit, al costului ridicat al acestuia.

Scanned with OKEN Scanner

S-a apelat atunci la compuși chimici în măsură să inducă producerea de interferon — ca de ex. polinucleotizii sintetici: poli (I), poli (C) sau complexul poli (I) poli (C) și poli-1-lizină și carboximetilceluloză.

În prezent, sursele de interferon uman sînt: leucocitele, fibroblastele diploide și liniile de celule limfoblastoide. Alte surse posibile sînt reprezentate de liniile celulare umane transformate, epiteliale sau fibroblastoide (154).

Interferonul leucocitelor umane. Principala sursă de interferon uman este constituită de leucocite. Leucocitele sînt purificate prin liza eritrocitelor cu clorură de amoniu sau prin centrifugare la turație redusă. Se procedează apoi la cultivarea leucocitelor în suspensie și „amorsarea" cu o mică doză de interferon. Producerea de interferon este indusă prin doze mari de virus Sendai sau de virusul bolii Newcastle.

A fost pusă la punct o metodă cu ajutorul căreia se poate obține un interferon stabil, posibil de a fi concentrat de 5 000 de ori și purificat de 100 de ori. Interferonul este dizolvat în etanol acid și impuritățile sînt precipitate selectiv prin creșterea pH-ului. Produsul final conține pînă la 10^8 unități internaționale și activitatea specifică depășește 10^6 unități/mg de proteine.

Preparatele de interferon din leucocitele umane, parțial purificate, sînt foarte stabile și pot fi conservate cel puțin un an la 4°C, fără a pierde prea mult din activitate.

Interferonul fibroblastelor diploide umane. Sușele de fibroblaste diploide umane prezintă numeroase avantaje în raport cu alte substrate celulare. Ele pot fi cultivate în serie, ceea ce permite obținerea unei cantități de celule uniforme.

Au fost descrise diverse metode de concentrare și purificare parțială a interferonului brut de fibroblaste. Nu a fost determinată, pînă în prezent, valoarea clinică a interferonului de fibroblaste.

Interferonul celulelor limfoblastoide umane. În momentul de față utilizarea interferonului de celule limfoblastoide trebuie privită cu rezerve. Asemenea celule prezintă adesea anomalii cariotipice. În afară de aceasta, numeroasele linii celulare limfoblastoide se comportă ca tumorile transplantabile în cazul cînd sînt inoculate la gazde imunodeprimate.

Utilizări posibile ale interferonului în diferite infecții. S-a putut demonstra eficiența profilactică și terapeutică a interferonului în gripă (URSS, Anglia). Sînt necesare doze mari — mai mult de 1 milion de unități — și frecvente pulverizări nazale (154).

Scanned with OKEN Scanner

Administrarea profilactică a interferonului în gripă nu poate fi însă realizată pe scară largă, deoarece aceasta ar necesita cantități considerabile de substanță. Pe de altă parte, s-au descoperit în secrețiile nazale, inhibitori sau inactivatori ai acestei enzime, ceea ce, de asemenea, implică utilizarea unor doze mari de interferon.

Interferonul are efect în cheratita herpetică (86), în tratamentul hepatitei cronice B și asupra virusului citomegalic. Efecte favorabile s-au înregistrat și în unele febre hemoragice : boala Marburg, febra de Lassa și febra de Ebola.

Sînt în curs studii privind acțiunea interferonului în leucoencefalopatia multifocală progresivă, panencefalita sclerozantă subacută, în rabie, ca și în unele arboviroze.

BIBLIOGRAFIE

1. Ajjan N. : Le calendrier des vaccinations chez l'enfant ; Vie méd., 1979, 60, 22, 1779
2. Anderson G. R., Schnorrenberger P. R., Masterson R. A., Wentworth F. H. : Avian embryo rabies immunization. I) Ducks embryo vaccine administered intradermally in man ; Amer. J. Hyg., 1960, 71, 2, 158.
3. Anderson P., Smith D. H., Ingram D. L., Wilkins J., Wehrle P. F., Howie V. M. : Antibody to polyribophosphate of *Haemophilus influenzae* type b in infants and children : effect of immunization with polyribophosphate ; J. Infect. Dis., 1977, 136 (suppl.).
4. Arita I., Breman J. G. : Evaluation de la politique de vaccination antivariolique; Bull. O.M.S., 1979, 57, 2, 195.
5. Artenstein M. S., Gold R., Winter R. E., Smith C. D. : Immunoprophylaxis of meningococcal infection ; Milit. Med., 1974, 139, 91.
6. Atanasiu P., Gamet A., Robin Y., Salaün J. J. : La rage (Deuxième partie). Etudes médicales, 1979, 4, 205.
7. Austrian R. : Prevention of pneumococcal infection by immunization with capsular polysaccharide of *Streptococcus pneumoniae*. Current status of polyvalent vaccines ; J. Infect. Dis., 1977, 136 (suppl.).
8. Baron S., Dianzani F. (Ed) : *The interferon system*. A current review to 1978, University of Texas, Medical Branch, 1978.
9. Bell J. F., Luoto L., Casey M. L., Lackman D. B. : Q fever vaccination of human volunteers. II. Serological skin-test response following intracutaneous vaccination ; Amer. J. Hyg., 1963, 77, 3, 220.

Scanned with OKEN Scanner

10. Benenson A. S.: A Q fever vaccine: efficacy and present status; Med. Science Publication, No. 6: 47—60, Washighton, D.C.: Walter Reed Army Inst. Res. 1959.
11. Binn L. N., Randall R., Harrison V. R., Gibbs C. J., Aulisio C. G.: Immunization against Rift Valley Fever. The development of vaccines from non primate cell cultures and chick embryos; Amer. J. Hyg., 1963, 77, 2, 160.
12. Bourrée P., Cazin A.: Les vaccinations de l'adulte; Vie méd., 1979, 69, 22, 1807
13. Brandt B. L., Smith C. D., Artenstein M. S.: Immunogenicity of serogroup A and C *Neisseria meningitidis* polysaccharide vaccines administered together in humans; J. Infect. Dis., 1978, 137, 2, 202.
14. Bricout F.: Les vaccinations antivirales; Vie méd., 1979, 60, 22, 1807.
15. Brown J. A. K., Stone M. M.: A trial of BCG vaccination in the prophylaxis of leprosy; Leprosy Rev., 1963, 34, 118.
16. Cernescu C., Șorodoc Y., Cajal N.: *Rujeola, etiopatogenie și profilaxie*; Edit. Acad. R.S.R., București, 1978.
17. Cincă D., Meitert E., Ionescu E., Meitert T., Sucui M., Sima Fl., Savulian C., Midan Fl., Lică I.: Vaccinul piocianic în tratamentul infecțiilor cu *Ps. aeruginosa* la bolnavii cu afecțiuni otice și laringiene; Comunic.: A XVII-a Ses. șt. Inst. Cantacuzino București, 28 febr. — 1 martie, 1979.
18. Clyde D. F. *et. al.*: Immunization of man against sporozoite-induced falciparum malaria; Amer. J. med. Sci., 1973, 266, 169.
19. Collis P. B., Dudding B. A., Winter P. C., Russell P. K., Boescher E. L.: Adenovirus vaccines in military recruit populations: a cost-benefit analysis; J. Infect. Dis., 1973, 128, 6, 745.
20. Copelovici Y., Istrati I., Ștrulovici D.: Cercetări epidemiologice în colectivități imunizate cu vaccin antiurlian. I). Aplicarea vaccinului în colectivități cu potențial epidemic ridicat; Șt. Cerc. Inframicrob., 1969, 20, 1, 3.
21. Corradetti A.: *Prospects for vaccination against human malaria*: Symposium on Malaria Res. WHO, Rabat, 1—5 April. 1974.
22. D'Alessandri R. *et al.*: Protective studies with group A streptococcal M protein vaccine. III. Challenge of volunteers after systemic or intranasal immunization with type 3 or type 12 group A streptococus; J. Infect. Dis., 1978, 138 6, 712.
23. Dupont H. L., Hornick R. B., Snyder M. J.: Immunity in shigellosis. I). Response of man to attenuated shigella strains; J. Infect. Dis., 1972, 125, 5.
24. Dupont H. L. *et al.*: Immunity in shigellosis.III) Protection induced by oral live vaccine or primary infection; J. Infect. Dis., 1972, 125, 12.
25. Durack D. T., Gilliland B. C., Petersdorf R. G.: Effect of immunization on susceptibility to experimental *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sanguis*; Infect. Immunity, 1978, 22, 1, 52.

Scanned with OKEN Scanner

26. ELEK S. D., STERN H.: Development of a vaccine against mental retardation caused by cytomegalovirus infection in utero; Lancet, 1974, 1, 7845, 1.
27 ELEK S. D., STERN H.: Vaccination against cytomegalovirus? Lancet, 1974, 1, 7849, 171.
28. ELINOV N. P., MORDVINOVA E. T., KOZLOVA T. V.: A comparative assessment of the antigenic preparations obtained by various methods from the *Pseudomonas aeruginosa* cells; JMEI, 1975, 8, 143.
29. ERIN H. H., HASEEB M. A., IDRIS A. A., LAPEYSSONIE L., SANBORN W. R., SIPPEL J. E.: A serogroup A, meningococcal polysaccharide vaccine; Bull. WHO, 1973, 49, 301.
30. EUZEBY J.: La vaccination antiparasitaire: des espoirs! Bull. Acad. Nat. Méd., 1975, 159, 8, 722.
31. FELSENFELD O., WOLF R. H., GREER E. W., BRANNON R. B.: Oral immunization with polyvalent streptomycin-dependent *E. coli* vaccine; Appl. Microb., 1972, 23, 3, 444.
32. FIKRIG S. M., SCHIFFMAN G., PHILLIPP J. C., MOEL D. I.: Antibody responses to capsular polysaccharide vaccine of *Streptococcus pneumoniae* in patients with nephrotic syndrome; J. Infect. Dis., 1978, 137, 6, 818.
33. FOX E. N.: Group A streptococcal vaccine. In: *Immunologic aspects of dental caries*; Washinghton. Information Retrieval, 1976.
34. FRIEDMAN R. M., HOLTZ A. I., BARON S., SILBERGELD S., BUCKLER C. E., HUGHES D. S.: Studies on rapid immunization with mumps vaccine; Amer. J. Hyg., 1963, 78, 3, 269.
35. GEDDES D. A. M., *et al.*: The normal microbial flora of man (ed. by F. A. SKINER and J. G. CANN): Society for Applied Bacteriology Simposion Series No. 3; New York, 1974
36. GERMAN A.: Les vaccins antiviraux; J. Mond. Pharm., 1972, 3, 152.
37. GOLD R., LEPOW M. L., GOLDSCHNEIDER I., GOTSCHLICH E. C.: Immune response of human infants to polysaccharide vaccine of groups A and C *Neisseria meningitidis*; J. Infect. Dis., 1977, 136, (suppl.).
38. GOLD R., LEPOW M. L.: Present status of polysaccharide vaccines in preventing meningococcal disease; Adv. Pediat., 1977, 23, 71.
39. GOLD R., LEPOW M. L., GOLDSCHNEIDER I., DRAPER T. F., GOTSCHLICH E. C.: Antibody response of hiuman infants to three doses of group A *Neisseria meningitidis* polysaccharide vaccine administered at two, four and six month of age; J. Infect. Dis., 1978, 138, 6, 731.
40. GORDON-SMITH C. E.: Arbovirus vaccines; Brit. med. Bull., 1969, 25, 2, 142.
41. GOTSCHLICH E. C.: *Proposal for collaborative studies for the laboratory evaluation of polysaccharide imeningococcal vaccine*; Bull. WHO, BD/CSM/74.11, 1974.
42. GRIFFIN J. P., GREENBERG B. H.: Live and inactivated adenovirus vaccines: clinical evaluation of efficacy in preventing of acute respiratory disease; Arch. Intern. Med., 1970, 125, 981.

Scanned with OKEN Scanner

96. Popescu C., Meitert E., Rusu R., Meitert T., Sima Fl., Savulian C.; Imunoterapia cu vaccin corpuscular *Pseudomonas aeruginosa* monovalent a bronhopneumopatiilor cronice obstructive; Comunic.; A XVII-a Ses. şt. Inst. Cantacuzino, Bucureşti, 28 febr.—1 martie, 1979.
97. Price W. H.; Sequential immunization as a vaccination procedure against dengue viruses; Amer. J. Epidem., 1968, 88, 3, 392.
98. Regnard J.; Où en sont les vaccins viraux usuels ? Nouv. Presse méd., 1972, 1, 33.
99. Roitman M. I.; Materials on elaboration of the enteral method of botulism immunization. II) Some peculiarities of immunogenesis in enteral application of antigens; JMEI, 1974, 3, 118.
100. Rosembaum M. J., Berry P. D., Sullivan E. J., Edwards E. A., Pierce W. E., Muldoon R. L., Jackson G. C., Peckinpaugh R. O.: Characteristics of vaccine-induced and natural infection with adenovirus type 4 in naval recruits; Amer. J. Epidem., 1968, 88, 1, 45.
101. Rytel M. W., Festenfeld J. E., Rose H. D., Balay J., Pierce W. E., Lynch K. L.; Efficacy of a „mixed bacterial vaccine" in prophylaxis of acute respiratory infections; possible role of interferon; Amer. J. Epidem., 1974, 99, 5, 347.
102. Sărăţeanu D., Cernescu C.; *Vaccinuri virale*; Ed. medicală, Bucureşti, 1972.
103. Scott R. M., Dudding B. A., Ramano S. V., Russell P. K.: Enteric immunization with live adenovirus type 21 vaccine: Systemic and local immune responses following immunization; Infect. Immunol., 1972, 5, 300.
104. Sever J. L.: Rubella immunization risk postpartum; JAMA, 1971, 217, 5, 697.
105. Shenberg E., Torten M.: A new leptospiral vaccine for use in man. I) Development of a vaccine from leptospira grown on a chemically defined medium; J. Infect. Dis., 1973, 128, 5, 642.
106. Shepard C. C.: Vaccination against experimental infection with *Mycobacterium leprae*; Amer. J. Epidem.; 1965, 81, 2, 150.
107. Siddiqui W. A., Taylor D. W., Kan S. C., Kramer K. *et al.*: Vaccination of experimental monkeys against *Plasmodium falciparum*: a possible safe adjuvant; Science, 1978, 201, 1237.
108. Sidwell R. W.: Significant antiviral substances: An overview. VII*th* Intern. Congress Infect. Parasit. Dis., Report I, Varna-Bulgaria 2—6 oct. 1978.
109. Smadel J. E., Snyder M. J., Robbin S. F. C.: Vaccination against Q fevers Amer. J. Hyg., 1948, 47, 71.
110. Smith C. B., Friedwald W. T., Chanock R. M.: Inactivated *M. pneumoniae* vaccine. Evaluation in volunteers; JAMA, 1967, 99, 353.
111. Smith D. H., Peter G., Ingram D. L., Harding L., Anderson R.: Response of children immunized with the capsular polysaccharides of *Haemophilus influenzae* type b; Pediatrics, 1973, 52, 637.

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

Capit. I — Epidemiologia și problemele sănătății în lumea contemporană 7

Capit. II — Bolile transmisibile într-o lume în continuă mișcare . . . 31

Capit. III — Dispariția variolei, un vis de secole al omenirii 51

Capit. IV — Locul infecțiilor nosocomiale în patologia actuală 61

Capit. V — Gripa și unele din enigmele ei 106

Capit. VI — Opinii actuale privind epidemiologia și profilaxia hepatitelor virale 119

Capit. VII — Progrese și perspective în imunoprofilaxia și chimioprofilaxia bolilor infecțioase. 140

Scanned with OKEN Scanner

Redactor : ELENA CHIRIAC
Referenți științifici : Dr. *TRAIAN IONESCU*
Prof. dr. doc. *GH. ZAMFIR*
Tehnoredactor : MIHAI BUJDEI

Apărut 1981. Format 61×86/16. Coli de tipar 14,50
Bun de tipar la 18.I.1981
Editura Junimea str. Gheorghi Dimitrov nr. 1
IAȘI — ROMÂNIA

Tipărit sub cd. nr. 453 la I. P. Iași
str. 7 Noiembrie nr. 49.

Scanned with OKEN Scanner

JUNIMEA
IAȘI - ROMÂNIA

Cititorul este introdus în preocupările epidemiologiei moderne, în domeniul bolilor transmisibile și netransmisibile, al patologiei dominante de la sfîrșitul secolului XX.

Este conturat rolul epidemiologiei și ecoepidemiologiei în descifrarea problematicii complexe **sănătate—boală** a omului contemporan și sînt sintetizate progresele și perspectivele imunoprofilaxiei și chimioprofilaxiei în bolile infecțioase.

Scanned with OKEN Scanner